

И.А. МУРАВЬЕВ · В.Д. КОЗЬМИН · А.Н. КУДРИН

**НЕСОВМЕСТИМОСТЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЕЩЕСТВ**

и
Е
Ж
Р

и
и
и

И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин, А. Н. Кудрин

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ



Москва. «Медицина». 1978

Несовместимость лекарственных средств. И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин, А. Н. Кудрин. М., «Медицина», 1978, 240 с., ил.

Настоящая монография посвящена проблеме несовместимости сочетаний, возникающих при прямом взаимодействии лекарственных средств друг с другом в процессе изготовления лекарственных форм или смешания их, а также возникающих в самом организме.

В первой и второй части книги представлены различные виды физической и химической несовместимости лекарственных средств. Приведены примеры врачебных прописей лекарственных средств и объяснены причины этих несовместимостей, составлены схемы и графики образования нерациональных комбинаций лекарственных средств.

В третьей части книги рассмотрены фармакологические несовместимости лекарственных средств, возникающие в организме при их совместном или последовательном применении. Приведены общие закономерности несовместимости лекарственных средств, развивающиеся по фармакокинетическим, метаболическим и фармакодинамическим механизмам. Обсуждены основы индивидуальной несовместимости лекарственных средств, рассмотрены общие положения индивидуальной рациональной фармакотерапии.

Книга предназначена для врачей, фармацевтов, провизоров.

В книге 15 таблиц, 7 рисунков, библиография 125 названий.

Incompatibility of Medicinal Preparations. I. A. Muraviev, V. D. Kozmin, A. N. Kudrin. M., „Meditcina“, 1978, copies, ill.

The monograph is devoted to the problem of incompatibility of combinations resulting from direct interaction of drugs in the process of preparation of medicinal forms, their mixing, or those occurring in the organism itself.

Parts one and two of the book deal with different types of physical and chemical incompatibility of drugs. Examples are given of prescriptions of pharmacological preparations and reasons for their incompatibility are discussed; schemes and diagrams of irrational combinations of medicinal drugs are presented.

Part three considers pharmacological incompatibility of medicinal substances occurring in the organism in their combined or consecutive use. General principles of incompatibility of medicinal preparations and its pharmacokinetic, metabolic and pharmacodynamic mechanisms are set forth. Fundamentals of individual incompatibility of drugs and general concepts of individual rational pharmacotherapy are discussed.

The book is intended for physicians, pharmacutists, students of faculties of advanced training: pharmacists, post-graduates of medical and pharmaceutic institutes.

М $\frac{50700-150}{039(01)-78}$ 210-77

ВВЕДЕНИЕ

В самой лекарственной прописи (рецепте)) заложены элементы рациональности. При составлении рецепта врач стремится создать такое лекарство, которое было бы разумно не только по подбору лекарственных веществ, но и по своей физической, химической и фармакологической совместимости в избранной лекарственной форме. В практике аптечной работы, однако, имеются случаи поступления рецептов, не отвечающих указанным требованиям. Иногда врач решает задачу подбора нужных лекарственных веществ односторонне, не учитывая возможностей их сочетания между собой. В результате такого несоответствия появляются нерациональные или несовместимые прописи.

В тех случаях, когда причиной несовместимости являются изменения физических свойств (отсыревание порошков, расслоение эмульсий и т. п.), нерациональные прописи называют физическими несовместимостями. В тех случаях, когда в основе нерациональных прописей лежат химические явления, т. е. прописанные вещества реагируют между собой, в результате чего образуются новые вещества с новыми свойствами, прописи называют химическими несовместимостями. И наконец, когда в основе нерациональных прописей лежит физиологический антагонизм прописанных веществ, прописи называют фармакологическими несовместимостями.

В зависимости от особенностей происходящего взаимодействия изменяется и характер нерациональности прописей. В самом деле, если в результате химического взаимодействия образовались новые вещества, то следствием этого может быть: 1) ослабление и даже полное уничтожение лечебных свойств, типичных для данного лекарства; 2) появление у смеси новых, другого направления (не вредных) свойств и 3) появление новых вредных и, что самое опасное, ядовитых свойств.

Вот это разнообразие последствий и послужило причиной появления в некоторых руководствах тенденций к разделению несовместимых сочетаний на две группы: нера-

циональных и несовместимых. По этой «классификации» к нерациональным прописям предлагают относить только такие случаи несовместимости, когда у лекарства ослабляются или теряются лечебные свойства, когда оно становится неполноценным или когда вновь образовавшиеся вещества не вредны для организма. Только более тяжелые случаи нерациональности прописей, когда в результате взаимодействия образовались ядовитые или вредные вещества или когда лекарство вообще не поддается изготовлению, предлагают называть несовместимыми.

Нельзя считать правильным подразделение подобных лекарств на категории по характеру их нерациональности. Само собой разумеется, что больной должен быть огражден от попадания к нему в организм вредных и ядовитых лекарств. Но также очевидно, что больному не должны поступать лекарства, нерациональные по своей неполноценности или бесполезности. Неполноценные и бесполезные лекарства, выпущенные из аптек, вредны тем, что они задерживают лечебный процесс, не говоря уже о том, что при этом напрасно расходуются ценные медикаменты.

В вопросе несовместимых сочетаний советский фармацевт должен стоять на одной, единственно верной позиции: из аптек можно отпускать только полноценные лекарства. Фармация социалистического государства, опирающаяся на передовую науку, может и должна избавиться от нерациональных прописей. Уместно напомнить о правилах выписывания рецептов, по которым любой рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным и лекарство по нему не приготавливается.

«Рецептура несовместимых сочетаний» подвержена изменениям. По мере эволюции каталога лекарственных средств изменяются и случаи несовместимостей. Так, нерациональные прописи, типичные для дореволюционной рецептуры, теперь могут совсем не встречаться. Поскольку «рецептура несовместимых сочетаний» постоянно изменяется, мы ограничимся разбором только тех случаев, которые более или менее типичны для современной рецептуры*.

* Рецептура заводского способа изготовления лекарств, обеспечивающего абсолютное большинство запросов на готовые лекарственные средства, практически свободна от элементов несовместимости.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Причинами физико-химических несовместимостей могут быть:

1. Нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость
2. Коагуляция коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений. Расслоение эмульсий
3. Отсыревание и расплавление сложных порошков
4. Адсорбционные явления в лекарствах

Глава 1. НЕРАСТВОРИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И УСЛОВИЯ, УХУДШАЮЩИЕ ИХ РАСТВОРИМОСТЬ

К этой группе несовместимостей относятся случаи, когда количество растворителя, указанное в рецепте, недостаточно для растворения выписанных вместе с ним лекарственных препаратов, независимо от того, твердые они или жидкие. Кроме того, ухудшение условий растворимости лекарственных веществ может происходить при смене растворителя или, что встречается реже, под влиянием сильных электролитов с одноименными ионами. Во всех этих случаях мы имеем дело с превышением предела растворимости. В лекарстве в этом случае образуется либо осадок, либо несмешивающиеся жидкости.

Необходимо сразу отметить, что последние успехи технологии лекарств, особенно в области приготовления суспензий, солюбилизации, использования большого ассортимента вспомогательных веществ, позволяют во многих случаях сделать подобные прописи рациональными и отпустить их больному. В этих случаях взаимные советы фармацевта и врача будут весьма полезны.

Таким образом, к разбираемой группе несовместимых сочетаний мы относим случаи, когда в осадке находится ядовитое или сильнодействующее вещество или когда существующими способами нельзя получить однородное ле-

карство. Также следует считать нерациональными прописи, по которым образовавшийся после приготовления лекарства осадок, не являясь сильнодействующим, в дальнейшем подвергается изменениям, вследствие чего снижается терапевтическая ценность этого лекарства. Например:

№ 1. Rp.: Extracti Frangulae fluidi 40,0
Tincturae Strychni 5,0
Acidi hydrochloridi diluti 4,0
Pepsini 2,0
M. D. S. По 40 капель 3 раза в день

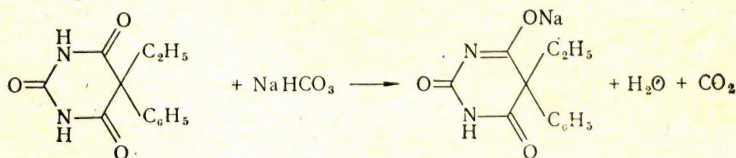
Жидкий экстракт крушины и настойка чилибухи приготавливаются на 70% спирте, а пепсин растворяется в спирте не крепче 20%, следовательно, при приготовлении лекарства он будет находиться в осадке. Кроме того, прописанные галеновые препараты почти полностью инактивируют пепсин. Лекарство по этому рецепту не должно отпускаться.

Сведения о растворимости различных лекарственных веществ можно найти в Фармакопее десятого издания (ГФХ), в пособии по лекарственным средствам М. Д. Машковского (1972), в книге Г. А. Вайсмана и Н. И. Прокоповича (1963) и других справочниках. О растворимости некоторых лекарственных веществ мы приводим сведения в таблицах, в тексте книги.

Более часто образование осадков наблюдается в водных растворах. Это и понятно, так как дистиллированная вода — самый распространенный растворитель. Например, в микстуре:

№ 2. Rp.: Infusi radices Valerianae 6,0—180,0
Natrii bromidi 4,0
Phenobarbitali 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке на ночь

Растворимость фенобарбитала в воде 1:1100, следовательно, при изготовлении лекарства почти все его количество выпадет в осадок. Так как осадок является сильнодействующим, лекарство в таком виде отпускать нельзя. После совещания с врачом можно добавить в пропись натрия гидрокарбонат в количестве 1 г, под влиянием которого фенобарбитал полностью растворится.



По стехиометрическому расчету для растворения 2 г фенобарбитала достаточно 0,75 г натрия гидрокарбоната, однако для нейтрализации кислот в настое валерианы количество его рекомендуется увеличить.

Случаи превышения предела растворимости часто встречаются при изготовлении капель как глазных, так и другого назначения. Поскольку капли представляют собой сравнительно высококонцентрированные растворы веществ, то особенно важно знать пределы их растворимости. Например:

№ 3. Rp.: Solutionis Zinci sulfatis 0,5% 10,0
Laevomisetini
Acidi borici aa 0,2
M. D. S. По 3 капли в левый глаз

Растворимость левомицетина в воде 1:400, следовательно, при изготовлении лекарства только $\frac{1}{10}$ его растворится в воде, остальное количество будет в осадке. Естественно, что применять такие растворы в глазных каплях недопустимо.

Вещества, нерастворимые в воде, обычно нерастворимы и в глицерине. Например:

№ 4. Rp.: Mentholi 0,1
Glycerini 10,0
M. D. S. Капли для носа

Ментол нерастворим в глицерине. Образующаяся суспензия крупнокристаллическая, неустойчивая при применении, кристаллики ментола вызывают раздражение слизистой оболочки. К суспензии можно добавить стабилизатор (желатозу, метилцеллюлозу и т. п.) и тем самым сделать ее устойчивой, но при этом снизится терапевтическая активность лекарства. Иначе говоря, в обоих случаях пропись нерациональна и лекарства назначать не следует.

В спиртовых и спирто-эфирных растворах обычно плохо растворяются неорганические соединения и соли щелочных металлов с органическими кислотами. Например:

№ 5. Rp.: Mentholi 0,1
Phenoli puri liquefacti 0,5
Natrii tetraboratis 5,0
Spiritus aethylici 70% 20,0
M. D. S. Капли для носа

Тетраборат натрия нерастворим в прописанном количестве 70% спирта. Лекарство в виде суспензии отпускать нельзя.

В жирных маслах и вазелиновом масле обычно плохо растворяются лекарственные вещества, хорошо растворимые в воде. Например:

№ 6. Rp.: Solutionis Ergocalciferoli oleosae 0,125% 10,0
Benzylpenicillini-natrii 200 000 ED
M. D. S. По 2 капли 2—3 раза в день в обе ноздри

Натриевая соль бензилпенициллина не растворяется в масляном растворе витамина D. В осадке сильнодействующее вещество, но лекарство выписано для наружного употребления и аптекой было отпущено с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Для пенициллина, который можно назначать в виде порошка на слизистую оболочку носа, такое решение аптеки правильно. Конечно, при изготовлении лекарства необходимо соблюдать все правила асептики, а суспензию натриевой соли бензилпенициллина приготовить максимально тонкой.

Ухудшение растворимости также наблюдается при изготовлении лекарства, сопровождающемся сменой растворителя. С этим явлением приходится сталкиваться чаще всего в тех случаях, когда спиртовые растворы разбавляют водными и лекарственные вещества, хорошо растворимые в спирте, выпадают в осадок.

№ 7. Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 10% 0,5
Solutionis Acidi borici 2% 100,0
M. D. S. Глазная примочка

Растворимость чистого йода в воде 1:5000. При добавлении к настойке йода водного раствора он выделяется в осадок в виде мельчайших кристалликов, которые будут оказывать прижигающее действие на слизистую оболочку глаза. Естественно, лекарство по данному рецепту изготовлять нельзя.

Иногда смешение растворов фактически не влияет на ценность лекарства. Например:

№ 8. Rp.: Mentholi 2,0
Spiritus aethylici 10,0
Aquae distillatae 100,0
M. D. S. Для вдыханий

Ментол растворяется в спирте, а при добавлении воды выпадает в осадок. Однако это не помешает больному употреблять лекарство для вдыханий. В «Фармацевтическом мануале» (1949), где был приведен этот рецепт, рекомендовано стабилизировать суспензию ментола. Непонятно, что же тогда будет вдыхать больной.

Имеют место случаи, когда растворимость лекарственного вещества ухудшается под влиянием сильных электролитов, чаще всего содержащих одноименные ионы.

№ 9. Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10,0—200,0
Papaverini hydrochloridi 0,2

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кальция хлорида (большое количество одноименных ионов) резко ухудшается растворимость папаверина гидрохлорида и он выпадает в осадок. Лекарство не должно отпускаться. В случаях раздельного приготовления раствора кальция хлорида и папаверина гидрохлорида и их последующего сливания через несколько часов также образуется осадок.

В последнее время вследствие усложнения рецептуры наружных лекарственных форм, особенно в линиментах и мазях, участились случаи выписывания врачами прописей, в которых сочетаются несмешивающиеся жидкости. Например:

№ 10. Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 5% 20,0
Olei Persicorum 20,0

M. D. S. По 2 капли 3 раза в день в левое ухо

При выписывании таких прописей забыто элементарное правило — вода не смешивается с жирными маслами. Конечно, лекарство можно сделать однородным, добавив эмульгатор и получив эмульсию масла в воде, но сохранится ли при этом нужный терапевтический эффект, должен решать только врач. Причем следует учесть, что эмульсия получится вязкой и ее будет трудно дозировать каплями.

№ 11. Rp.: Chloroformii

Tincturae Opii simplicis aa 10,0

Olei Hyoscyami 80,0

M. D. S. Растирание

Настойка опия, приготовленная на 35% спирте, не смешивается с хлороформом и беленым маслом. Смесь быстро расслаивается.

В заключение необходимо отметить, что во многих случаях все же удастся прописи этого типа сделать рациональными, проведя необходимые эксперименты.

№ 12. Rp.: Pilocarpini hydrochloridi 0,05

Sulfuris praecipitati 1,5

Picis liquidi 5,0

Acidi salicylici

Resorcini aa 0,5

Spiritus aethylici 70% 50,0

M. D. S. Натирать пораженный участок

Технология приготовления указанной прописи очень сложна. Кроме гидрофобного вещества — серы, в состав лекарства входит гидрофобная жидкость — деготь. Получить устойчивую суспензию оказалось очень трудно. Можно было бы стабилизировать серу 5% крахмальным клейстером, но в присутствии спирта с концентрацией выше 40% он теряет стабилизирующие свойства. Оказались неэффективными многие стабилизаторы, в том числе метилцеллюлоза. Только с помощью эмульгатора T_2^1 удалось получить стабильную суспензию. Технология ее следующая: в ступке измельчают серу совместно с дегтем, к этой смеси добавляют 3 г эмульгатора T_2 и 3,5 г воды и тщательно смешивают до однородной массы. Отдельно в более крепком спирте (так как часть воды уже взята — по подсчету — 47 мл и 75% спирта) растворяют пилокарпин, кислоту салициловую и резорцин. Этим раствором смывают содержимое ступки в склянку для отпуска. На склянке должна быть этикетка «Перед употреблением взбалтывать».

Глава 2. КОАГУЛЯЦИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ И РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. РАССЛОЕНИЕ ЭМУЛЬСИЙ

Коагуляция (от латинского *coagulum* — свертывание) — слипание частиц в дисперсных и особенно коллоидных системах с образованием более или менее крупных агрегатов. При длительной коагуляции образуются хлопья, выпадающие в осадок или всплывающие. Слипание частиц эмульсии иногда переходит в слияние капелек эмульсии — коалесценцию — предельный процесс коагуляции.

Коагуляция — проявление термодинамической неустойчивости дисперсных систем, которые переходят в состояние, более близкое к равновесному. Различают две стадии коагуляции: а) скрытая коагуляция, которая заключается в потере системной агрегативной устойчивости и слипании частиц; б) явная коагуляция, когда агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают. Скрытая коагуляция не

¹ Эмульгатор T_2 представляет собой смесь неполных сложных эфиров пальмитиновой и стеариновой кислот с полиглицеринами (диглицерином):



всегда переходит в явную, часто этот процесс продолжается длительное время. Иногда при агрегации частиц или капель эмульсии частицы соприкасаются не непосредственно, а через сохраняющуюся между ними прослойку поверхностно-активного вещества. Такие агрегаты неустойчивы, а процесс коагуляции, особенно в начальной стадии, может быть обратимым.

Коагуляция может происходить самопроизвольно (старение), но чаще всего она вызывается внешними факторами. Коагуляции препятствуют электрический заряд частиц и сольватация их поверхности. Кроме того, на поверхности частиц или капель адсорбируются устойчивые крупные молекулы поверхностно-активных веществ в виде пленки (структурно-механический барьер).

Коагуляцию коллоидных систем и эмульсий вызывают прежде всего электролиты. Чем выше заряд ионов, тем сильнее их воздействие на систему. Коагуляцию могут вызывать щелочнореагирующие вещества, кислоты, алкалоиды и подобные им вещества, водоотталкивающие средства и вещества, меняющие заряд частиц или капель эмульсии.

№ 13. Rp.: Solutionis Natrii chloridi 3% 100,0

Ichthyoli 5,0

M. D. S. Для тампонов

Например, ихтиол, растворяясь в воде, образует коллоидный раствор. Под влиянием электролита — натрия хлорида — происходит сначала скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Лекарство после этого приобретает неоднородный вид и отпускаться не должно.

Часто растворы ихтиола выписывают на изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида. При такой концентрации происходит скрытая коагуляция, особенно если раствор натрия хлорида добавлять постепенно. Явная коагуляция может произойти только в том случае, если ихтиол в результате неправильного и длительного хранения потерял свойство образовывать устойчивые коллоидные растворы.

Более активно воздействуют на ихтиол щелочнореагирующие соли натрия. В таком случае обязательно происходит явная коагуляция.

№ 14. Rp.: Solutionis Ichthyoli 2% 200,0

Natrii tetraboratis 4,0

M. D. S. Примочка

Под влиянием натрия тетрабората раствор ихтиола коагулирует.

№ 15. Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% 10,0
Collargoli 0,3
M. D. S. Капли для носа

Коллоидные растворы колларгола довольно легко коагулируют под влиянием различных факторов. При приготовлении лекарства по этому рецепту происходит коагуляция колларгола и он выпадает в осадок. Лекарство не отпускается.

№ 16. Rp.: Solutionis Hexamethylentetramini 40% 50,0
Collargoli 1,0
Sterilisetur!
M. D. S. Для промывания

Аналогичный случай — под давлением щелочнореагирующего гексаметилентетрамина выпадает осадок скоагулировавшего колларгола.

Щелочнореагирующие вещества вызывают коалесценцию эмульсий.

№ 17. Rp.: Emulsi sem. Amygdali dulcis 200,0
Barbitali-natrii 1,5
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При добавлении в эмульсию барбитал-натрия она коалесцирует. Створоженная масса всплывает и плохо распределяется при взбалтывании. Лекарство по рецепту не отпускается.

Необходимо остановиться на неправильном толковании явления разрушения эмульсий. В фармацевтической литературе большинство авторов говорят о расслоении эмульсий, тогда как это случается редко, да и то в тех случаях, когда сама эмульсия приготовлена плохо, с крупными каплями масла. Чаще всего мы имеем дело именно с коагуляцией эмульсий. Вернее, происходит коагуляция защитного коллоида — эмульгатора, а капельки масла так и остаются внутри эмульгатора. Внешне этот процесс напоминает створаживание молока.

Иногда причиной коагуляции коллоидных растворов и эмульсий являются соли щелочноземельных металлов, особенно кальция хлорид.

№ 18. Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% 200,0
Extracti Polygoni hydropiperis fluidi 20,0
M. D. S. Через 1 ч по 1 столовой ложке

Согласно ГФХ экстракт водяного перца уже при добавлении водой образует муть, а под влиянием кальция хлорида выпадает хлопьевидный смолистого вида осадок, прилипающий к стенкам склянки и плохо распределяю-

щийся при взбалтывании. В таком виде лекарство отпустить нельзя. Авторы, приводящие эту пропись, предлагают эмульгировать жидкий экстракт с помощью желатозы, однако это не спасает положения, так как кальция хлорид коагулирует и желатозу.

Следует учесть, что лекарство выписано как кровоостанавливающее средство и должно быть срочно отпущено. В этом случае, как исключение, можно отпустить больному компоненты лекарства порознь, рассчитав соответственно дозировку и известив об этом врача, выписавшего рецепт.

Большинство галеновых препаратов приготавливают на спирте. В процессе экстракции из лекарственного растительного сырья извлекаются вещества, которые в спирте образуют истинные растворы, а в воде коллоидные растворы или даже суспензии, если эти вещества растворимы только в спирте. При разбавлении этих галеновых препаратов водой сначала происходит скрытая коагуляция, которая через некоторое время, иногда через несколько суток, переходит в явную. Добавки в пропись веществ, вызывающих коагуляцию, ускоряют возникновение осадка.

Величина осадка, его внешний вид зависят от тех веществ, которые входят в состав галенового препарата. Чаще всего воздействие коагулирующего агента не бывает таким резким, как в только что приведенном рецепте. Обычно осадок бывает небольшим, аморфным, легко распределяется при взбалтывании. Так, например, в лекарстве:

№ 19. Rp.: Kalli bromidi 5,0
Calcii chloridi 20,0
Tincturae Valerianae 10,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
(перед употреблением взбалтывать)

№ 20. Rp.: Emulsi seminum Amygdali dulcis 200,0
Extracti Belladonnae 0,15
Magnesii sulfatis 8,0
Promedoli 0,1
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Коагуляция эмульсии происходит под влиянием электролита — магния сульфата. Коагуляция здесь в основном скрытая и переходит в явную частично. Происходит явление, напоминающее отслаивание сливок в молоке. Взбалтывание эмульсии возвращает ей на некоторое время

однородность. Этого времени достаточно для отмеривания дозы лекарства. Таким образом, микстуру можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Еще более сильными коагулирующими агентами являются соединения тяжелых металлов.

№ 21. Rp.: Aluminis 0,06
Novocaini 0,2
Collargoli 0,1
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. По 3 капли в левый глаз утром и вечером

При добавлении к коллоидному раствору колларгола квасцов и новокаина быстро происходит явная коагуляция. Образуется почти черный осадок. Лекарство по рецепту не отпускается.

Под влиянием соединений тяжелых металлов также коагулируют растворы протаргола и этакридина лактата.

Коагуляцию могут вызывать соли алкалоидов и подобных им веществ. Так, например, при изготовлении лекарства по прописи № 22 коагуляция раствора протаргола происходит почти сразу после приготовления.

№ 22. Rp.: Solutionis Protargoli 2% 10,0
Cocaini hydrochloridi 0,05
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt. X
M. D. S. По 6 капель в нос 2 раза в день

Однако образующийся коричневатый осадок тонкодисперсный, хорошо распределяется при взбалтывании и не препятствует дозированию каплями. Лекарство отпускается с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Коагуляция протаргола вызывается как кокаином, так и адреналином. Если с раствором протаргола выписать только раствор адреналина, то в 1% растворе протаргола 10 капель раствора адреналина и меньше вызывают скрытую коагуляцию, при большем количестве раствора адреналина коагуляция становится явной. В 2% раствор протаргола можно добавлять до 20 капель раствора адреналина.

№ 23. Rp.: Solutionis Collargoli 3% 10,0
Dimedroli 0,1
M. D. S. Капли в нос

Коагуляция колларгола проходит быстро и энергично. Осадок здесь более грубодисперсный и размер частиц увеличивается при стоянии лекарства. Отмеривать лекарство каплями затруднительно, поэтому его больному не отпускают.

Наблюдаются случаи, когда коагуляцию коллоидных растворов и эмульсий вызывают кислоты; более сильное воздействие оказывают кислоты органические.

№ 24. Rp.: Emulsi olei Persicorum 180,0
PhenylII salicylatis 6,0
Acidi ascorbinici 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кислота аскорбиновая вызывает коагуляцию эмульсии масла персикового, однако будет ли эта коагуляция явной и в какой степени она проявится, зависит от эмульгатора, который был использован, от дисперсности и устойчивости полученной эмульсии. Более устойчивы к воздействию кислот неионогенные синтетические эмульгаторы, а из амфотерных — желатоза. В случае использования подобных эмульгаторов и соблюдения правильной технологии явная коагуляция происходит частично и лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

В качестве коагулянтов могут выступать также дегидратирующие средства, такие, как спирт и различные сиропы.

№ 25. Rp.: Protargoli 0,2
Aquae destillatae _____
Spiritus aethylici aa 10,0
M. D. S. По 5 капель в левую ноздрию 2 раза в день

Коллоидный раствор протаргола в воде при добавлении спирта будет коагулировать, так как протаргол в спирте нерастворим. Осадок образуется тонкодисперсный, коагуляция протаргола обратима, поэтому лекарство можно отпускать с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

При прописывании эмульсий могут назначаться сиропы. Более устойчивы к сиропам масляные эмульсии, а семенные чаще коагулируют.

№ 26. Rp.: Emulsi seminum Cucurbitae 200,0
Sirupi Glycyrrhizae 20,0
M. D. S. По 2 столовой ложке 4 раза в день

Сироп солодкового корня вызывает глубокую коагуляцию эмульсии семян тыквы. С согласия врача из прописи следует исключить сироп. Если в пропись необходимо все же добавить корригирующее вещество, то можно прибавить не более 5,0 г простого сахарного сиропа.

Учитывая неустойчивость коллоидных растворов и эмульсий, нужно обращать особое внимание на случаи

их совместного сочетания в одном лекарстве. При смешении коллоидных растворов и эмульсий (особенно если они содержат противоположно заряженные частицы) наблюдается снижение их устойчивости, приводящее к взаимной коагуляции.

№ 27. Rp.: Ichthyoli 3,0
Linimenti calcis 100,0
M. D. S. Примочка при ожоге

Лекарство при изготовлении полностью расслаивается, так как кальциевый линимент является эмульсией типа вода в масле, а ихтиол содержит аммониевые соли сильфихтиоловых кислот, которые являются антагонистами кальциевых мыл и разрушают эмульсию, которая и без того малоустойчива. Лекарство не отпускается; рекомендуется с согласия врача ингредиенты отпустить раздельно.

Глава 3. ОТСЫРЕВАНИЕ И РАСПЛАВЛЕНИЕ СЛОЖНЫХ ПОРОШКОВ

Порошки должны обладать характерным для них свойством сыпучести. Однако при изготовлении сложных порошков довольно часто обнаруживается, что они сразу или через некоторое время после приготовления теряют это свойство.

Потеря порошками сыпучести происходит по двум основным причинам: либо смесь порошковидных веществ становится более гигроскопичной и отсыревает, либо снижается точка плавления смеси и она расплавляется.

Первый вид несовместимости наблюдается в тех случаях, когда давление водяных паров смеси порошковидных веществ становится меньше давления водяных паров окружающей среды. В результате этого смесь начинает притягивать влагу из воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности.

На отсыревание сложных порошков оказывают влияние: влажность исходных ингредиентов, характер их смешения, относительная влажность воздуха в помещении и, наконец, упаковочный материал. Из перечисленных факторов самое существенное влияние оказывает относительная влажность воздуха в помещении. Большинство отсыревающих смесей теряет сыпучесть и увлажняется при относительной влажности воздуха 50—60% и выше. При относи-

тельной влажности воздуха в помещении 30—40% и менее многие смеси порошковидных веществ остаются сыпучими. Разберем пример:

№ 28. Rp.: Acidi acetylsalicylici

Amidopyrini aa 0,25

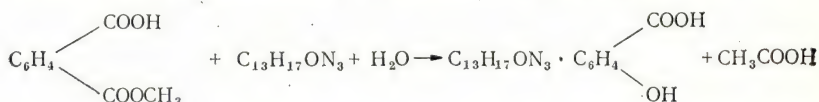
Phenacetini 0,2

M. f. pulv. D. t. d. N. 12

S. По 1 порошку при головной боли

В этой прописи отсыревающим сочетанием является смесь амидопирина с кислотой ацетилсалициловой. Отсыревание в этих порошках наступает при относительной влажности воздуха выше 40—50%.

Необходимо отметить, что отсыревание часто может являться началом более глубоких, уже химических, изменений. Так, по разбираемой прописи через некоторое время увлажненная и слипшаяся масса начинает издавать запах уксусной кислоты. В присутствии влаги создаются условия для реакции, в результате которой образуется салицилат амидопирина и выделяется уксусная кислота:



Выделяющаяся уксусная кислота вследствие своей гигроскопичности усиливает поглощение влаги из воздуха, что в свою очередь ускоряет реакцию и делает ее необратимой. Салицилат амидопирина — соединение нестойкое, на свету разрушается и смесь окрашивается в желтый цвет. Лекарство не подлежит отпуску.

Возникает вопрос, как поступить в том случае, если в аптеке относительная влажность воздуха меньше 40% и при приготовлении порошки не отсырели. В этом случае порошки также не должны отпускаться из аптеки, так как нет гарантии, что они не отсыреют у больного на дому.

Конечно, существуют такие сочетания лекарственных веществ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха.

Такой смесью, например, является сочетание гексаметилентетрамина с кислотой аскорбиновой, которые при совместном назначении отсыревают даже в эксикаторе; правда, процесс идет медленнее, чем на воздухе (рецепт № 29):

№ 29. Rp.: Hexamethylentetramini 0,5
Acidi ascorbinici 0,1
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Относительную влажность воздуха в помещении с достаточной точностью можно определять с помощью бытового прибора «Баротермогигрометр». Этот прибор легкодоступен, дешев, и, кроме влажности воздуха, им измеряют температуру и атмосферное давление.

Другие указанные факторы влияют в основном на скорость наступления процесса отсыревания, но не предотвращают этот процесс.

Влажность исходных ингредиентов оказывает существенное влияние. Порошки, приготовленные из веществ, имеющих повышенную влажность, отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих веществ.

№ 30. Rp.: Hexamethylentetramini 0,3
Natrii salicylatis 0,5
Coffeini-natrii benzoatis 0,05
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Порошки, приготовленные по этой прописи из сухих компонентов, отсыревают только на другой день. Если же в пропись ввести слегка отсыревший гексаметилентетрамин (влаги 3—5%), то смесь теряет сыпучесть уже в ступке.

Характер смешения ингредиентов также оказывает существенное влияние на скорость их отсыревания. Чем энергичнее и тщательнее проводится смешение, тем скорее смеси отсыревают.

Существенное влияние на скорость процесса отсыревания оказывает упаковочный материал, поскольку порошки, помещенные в вошеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги. Приводим пример:

№ 31. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,03
Acidi Ascorbinici
Euphyllini \overline{aa} 0,1
Glucosi 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

Опыты проводились при колебаниях температуры воздуха в помещении 17—21°C и относительной влажности 50—60%. Порошки, упакованные в простую бумагу, начали отсыревать через сутки — смесь стала комковаться и приобрела желтый цвет, на вторые сутки смесь еще боль-

ше отсырела и приобрела оранжевый цвет. У порошков, упакованных в вощеную бумагу, изменения начались через несколько дней. В порошках, приготовленных по этой прописи, отсыревание смеси также влечет за собой химическое взаимодействие между ингредиентами. Эуфиллин — соединение теофиллина с этилендиамином, имеющим щелочную реакцию, превращается в аскорбинат этилендиамина, который очень нестоек и быстро окисляется. Рецепт не подлежит исполнению.

Следует отметить, что при отсыревании порошков, в которых сочетаются щелочные и кислые ингредиенты, между ними происходит взаимодействие и физико-химическая несовместимость переходит в химическую.

Второй вид потери порошками сыпучести относится к области эвтектики (от греч. *eutēktos* — легко плавящийся). Эвтектика характеризуется тем, что она более низкоплавка, чем близкие по составу к ней сплавы данных компонентов. Постоянство и низкий уровень температуры плавления эвтектики по сравнению с температурами плавления исходных веществ обусловлены искажениями кристаллической решетки и наличием дефектов (вакансий, дислокаций и др.) у тонкого граничного слоя на поверхности раздела компонентов.

Эвтектику приходится считать частным случаем раствора, а именно раствором, одновременно насыщенным обоими компонентами (рис. 1).

В аптечной практике приходится иметь дело не непосредственно с эвтектикой, а с теми концентрациями компонентов (от C_1 до C_2), смесь которых образует при комнатной температуре жидкость.

В результате взаимодействия компонентов получаются либо густые малоподвижные жидкости, трудно кристаллизующиеся и склонные к значительному переохлаждению, либо смесь просто комкуется и теряет сыпучесть. На расплавление лекарственных смесей в основном влияет температура воздуха в помещении, особенно в тех случаях, когда температура плавления эвтектики близка к комнатной.

Упаковочный материал не влияет на плавление смесей. Так, например, порошки прописи:

№ 32. Rp.: Antipyrini 0,25
Phenacetini 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку на ночь

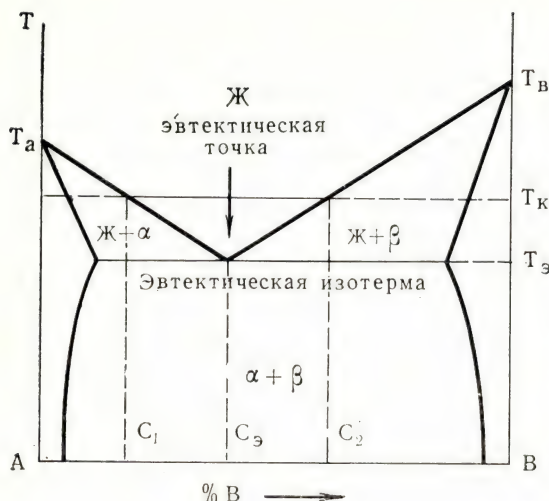


Рис. 1. Диаграмма состояния двухкомпонентной эвтектической системы

А и В — исходные компоненты; T_a и T_b — их температуры плавления; $T_э$ — температура плавления эвтектики; T_k — комнатная температура; Ж — жидкая система, α и β — твердые растворы; C_1 и C_2 — интервалы концентраций, между которыми смесь при комнатной температуре будет жидкой; $C_э$ — концентрация компонентов, дающая эвтектику.

расплавляются, независимо от того, будут ли они завернуты в простую или вошеную бумагу.

В случае прописывания веществ, образующих сплавы, рецепты не подлежат выполнению, за исключением тех случаев, когда образование жидкости при этом предусматривается или, более того, используется для совершенствования технологической операции.

№ 32a. Rp.: Thymoli 0,1
Mentholi 1,5
Acidi borici 10,0
Boli albae
Talci aa 15,0
M. f. pulv.
D. S. Присыпка

При изготовлении присыпки по этому рецепту тимол и ментол в виде жидкого сплава более равномерно распределяются в смеси порошков, чем при введении их в кристаллическом виде. Сыпучесть порошка не будет нарушена.

Иногда отсыревание или расплавление смесей сопутствуют друг другу, их бывает трудно разграничить, но преобладает обычно одно из явлений. Так, например, при приготовлении порошков по рецепту № 28 происходит снижение точки плавления смеси до 40—45°C, но так как в комнатных помещениях температура всегда ниже, то фи-

Таблица 1

Отсыревающие и расплавляющиеся смеси порошков

N п/п	Наименование лекарственных веществ																																									
		Амидопирин	Анальгин	Анестезин	Антипирин	Барбитал	Бензокафол	Бромизовал	Бромкамфора	Бутадисон	Гексаметилен-тетрамин	Дибазол	Димедрол	Намфора	Нислота Аскарбиновая	Нислота ацетилсалициловая	Нислота борная	Нислота никотиновая	Нислота салициловая	Нофен и его соли	Ментол	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат	Натрия салицилат	Панкреатин	Пахикарпин	Резорцин	Рутин	Сахар и глюкоза	Спазмолитин	Темисал	Тимол	Фенацетин	Фенилсалицилат	Фенол	Фитин	Хинина гидрохлорид	Хлорал гидрат	Эуфиллин			
1	Амидопирин	+																																								
2	Анальгин		+																																							
3	Анестезин			+																																						
4	Антипирин				+																																					
5	Барбитал					+																																				
6	Бензокафол						+																																			
7	Бромизовал							+																																		
8	Бромкамфора								+																																	
9	Бутадисон									+																																
10	Гексаметилен-тетрамин										+																															
11	Дибазол											+																														
12	Димедрол												+																													
13	Намфора													+																												
14	Нислота Аскарбиновая														+																											
15	Н-тацетилсалициловая															+																										
16	Нислота борная																+																									
17	Нислота никотиновая																	+																								
18	Нислота салициловая																		+																							
19	Нофен и его соли																			+																						
20	Ментол																				+																					
21	Натрия бромид																					+																				
22	Натрия гидрокарбонат																						+																			
23	Натрия салицилат																							+																		
24	Панкреатин																								+																	
25	Пахикарпин																									+																
26	Резорцин																										+															
27	Рутин																											+														
28	Сахар и глюкоза																												+													
29	Спазмолитин																													+												
30	Темисал																														+											
31	Тимол																															+										
32	Фенацетин																																+									
33	Фенилсалицилат																																+									
34	Фенол																																+									
35	Фитин																																	+								
36	Хинина гидрохлорид																																	+								
37	Хлоралгидрат																																									

Обозначения: отсыревающие смеси — 0, расплавляющиеся смеси — +

зического эффекта, большего, чем отсыревание, естественно, не наблюдается.

Вопросами отсыревания и расплавления порошков, встречающихся в аптечной практике, занимались как зарубежные, так и отечественные исследователи. Ими были составлены таблицы отсыревающих и расплавляющихся смесей, некоторые известны советским читателям по учебнику С. Ф. Шубина (таблица ван Аркеля), по книге Г. А. Кар-

пенко и Н. М. Туркевич (таблица Раддимана) и по учебнику И. А. Муравьева (оригинальная таблица).

Так как наличие подобного материала помогает ориентироваться в большом количестве отсыревающих и расплавляющих смесей порошков, мы приводим таблицу из учебника И. А. Муравьева, дополненную новыми данными (табл. 1). При решении вопроса об отпуске из аптек отсыревающих или расплавляющихся смесей порошков возможен вариант, когда с согласия врача из прописи исключается и отпускается отдельно компонент, вызывающий несовместимость.

Глава 4. АДсорбЦИОННЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ЛЕКАРСТВАХ

Адсорбция — концентрирование вещества из окружающей среды на поверхности твердого тела (адсорбента). Адсорбция происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии.

Движение адсорбированных молекул на поверхности раздела фаз так же интенсивно, как молекулярное движение газа при аналогичной температуре. Поэтому при их распределении по поверхности образуются адсорбционные слои толщиной в одну, две или несколько молекул, в зависимости от интенсивности поля на поверхности адсорбента.

Адсорбция может быть физической или химической (хемосорбция). При физической адсорбции молекулы адсорбирующегося вещества (адсорбата) сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции они образуют поверхностное химическое соединение с адсорбентом. При постоянной температуре физическая адсорбция увеличивается с возрастанием концентрации раствора, это явление обратимое.

Кинетика адсорбции данного вещества зависит от его концентрации в объемной фазе, температуры, химической природы и концентрации других веществ. Скорость адсорбции зависит от диффузии молекул адсорбата из объема к поверхности раздела фаз (внешняя диффузия), от миграции вдоль поверхности (поверхностная диффузия) и от диффузии в порах (внутренняя диффузия). Диффузия в порах протекает значительно медленнее, чем при адсорбции вещества на поверхности. Наличие посторонних веществ сильно тормозит все виды диффузии.

Скорость адсорбции нескольких адсорбирующихся веществ из раствора зависит от скорости перераспределения этих веществ на адсорбенте. В первые моменты компоненты смеси адсорбируются независимо, затем менее адсорбирующийся компонент вытесняется более адсорбирующимся. Обычно из раствора сильнее адсорбируются те вещества, которые обладают меньшей растворимостью в данном растворителе.

Сочетание дисперсных систем твердое тело — жидкость часто встречается в лекарствах, отпускаемых из аптек, в то же время на явления адсорбции, происходящие в этих лекарствах, не обращают должного внимания. Адсорбция может происходить после приема внутрь порошков, содержащих адсорбенты.

Мы уже указывали, что адсорбируются обычно поверхностно-активные вещества. А так как мы знаем, что группы —ОН; —NO₂; —COOH; —NH₂; —CONH₂; —Cl; Br и др., а также двойные и тройные связи увеличивают поверхностную активность веществ, мы можем иметь некоторые представления о степени адсорбции того или иного вещества.

В фармацевтической литературе мало работ посвящено вопросам адсорбции в лекарствах. Интересна работа С. Архангеловой (1930), посвященная адсорбции алкалоидов активированным углем и белой глиной. К сожалению, автор не учел дополнительную потерю алкалоидов на фильтре, что могло несколько исказить результаты для некоторых алкалоидов. В работе была изучена степень адсорбции в парных сочетаниях кофеина, хинина солянокислого, кодеина, кодеина солянокислого, стрихнина азотнокислого с активированным углем и белой глиной, в некоторых случаях с подкисленным раствором.

При повторении опытов С. Архангеловой и производстве соответствующих расчетов мы построили изотермы адсорбции изученных ею веществ. Эти изотермы представлены на рис. 2. На графике по оси абсцисс приведена концентрация алкалоида в миллилитрах после окончания адсорбции, а по оси ординат — количество миллиграммов алкалоида, адсорбированного 1,0 г адсорбента (рис. 2).

Как видно из изотерм адсорбции алкалоидов из водных растворов, белая глина значительно меньше адсорбирует алкалоиды, чем активированный уголь (кривые 2, 4, 5, 8). Из более слабых растворов адсорбция происходит полно. Основания алкалоидов адсорбируются сильнее, так как

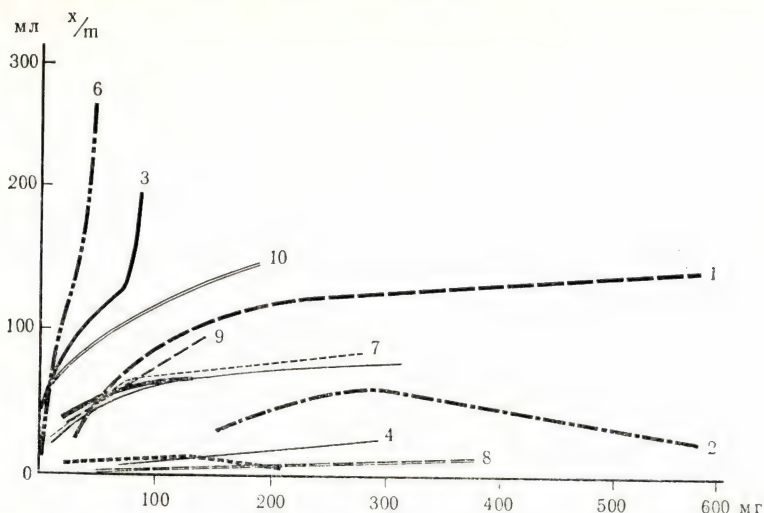


Рис. 2. Изотермы адсорбции препаратов алкалоидов из водных растворов углем и белой глиной.

1 — кофеина углем; 2 — кофеина белой глиной; 3 — хинина солянокислого углем; 4 — хинина солянокислого белой глиной; 5 — кодеина основания белой глиной; 6 — кодеина основания углем; 7 — кодеина фосфата углем; 8 — стрихнина нитрата белой глиной; 9 — стрихнина нитрата углем; 10 — хинина солянокислого углем из подкисленного раствора; 11 — кодеина солянокислого углем из подкисленного раствора; 12 — стрихнина нитрата углем из подкисленного раствора.

они хуже растворяются в воде. Так, например, кодеина основание (кривая 6) почти полностью адсорбируется активированным углем, тогда как кодеин солянокислый (кривая 7) активно адсорбируется до величины $x/m=60$ мг, а при дальнейшем возрастании концентрации в растворе процесс резко замедляется. Из подкисленных соляной кислот растворов адсорбция протекает несколько хуже у всех веществ, но более заметна она у хинина солянокислого (кривые 3 и 10), для кодеина солянокислого (кривые 7 и 11) и стрихнина нитрата (кривые 9 и 12) она не столь существенна.

Явления адсорбции чаще всего происходят в порошках, суспензиях и реже в других лекарственных формах. Причем адсорбентами могут быть, как правило, высокодисперсные вещества, нерастворимые и не всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте. Наиболее сильными адсорбентами являются активированный уголь, гидрат окиси алюминия, глина белая, силикагель, в меньшей степени

тальк, висмута нитрат основной, растительные порошки и другие подобные им вещества.

Разберем более подробно конкретные прописи, в которых приходится наблюдать адсорбционные явления.

№ 33. Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 6
S. По 1 порошку 3 раза в день

Активированный уголь почти полностью адсорбирует папаверин солянокислый и алкалоиды из экстракта красавки. Пропись нерациональна. Следует отпустить активированный уголь отдельно, а в качестве формообразующего компонента ввести в пропись другое вещество, например сахар. Необходимо считаться с возможной адсорбцией алкалоидов углем в организме больного. Поэтому прием порошков, отпущенных порознь, должен быть разграничен и по времени. Сначала больной должен принимать папаверин с экстрактом красавки, а затем после их всасывания активированный уголь.

Более серьезные последствия для больного могут возникнуть, когда лекарство подобного типа выписывают как противоядие и одновременно в качестве антагониста.

№ 34. Rp.: Strychnini nitratis 0,001
Coffeini 0,03
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 5
S. По 1 порошку через 2 ч

Лекарство выписано с пометкой «Cito». При его приготовлении стрихнина нитрат будет адсорбироваться полностью, а кофеин на 70—80%. При совместном отпуске алкалоидов с активированным углем больной практически не получит антагонистов, а они ему нужны срочно. В подобных случаях аптечный работник должен сам исключить из прописи активированный уголь, отпустить его отдельно и немедленно связаться с лечащим врачом для совместных действий.

Активированный уголь адсорбирует не только алкалоиды, но также гликозиды, ферменты, лекарственные вещества, являющиеся красителями, некоторые антибиотики и т. д.

№ 35. Rp.: Pepsini 0,1
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку перед едой

Пропись нерациональна, так как фермент пепсин адсорбируется активированным углем. Пепсин нужно отпустить отдельно в виде обычной микстуры, а активированный уголь назначить к приему после еды — время приема должен определить врач.

В некоторых случаях активированный уголь способствует разрушению нестойких веществ:

№ 36. Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Magnesii peroxydi 0,25
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку через 1 ч после еды

Активированный уголь почти полностью адсорбирует алкалоиды из экстракта красавки, кроме того, под его влиянием перекись магния теряет кислород и превращается в окись магния. Пропись нерациональна.

В лекарствах с глиной белой приходится сталкиваться не только с физической адсорбцией, но и с хемосорбцией.

№ 37. Rp.: Morphini hydrochloridi
Extracti Belladonnae \overline{aa} 0,01
Boli albae 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

Глина белая адсорбирует как морфин солянокислый, так и алкалоиды из экстракта красавки. Последние на поверхности глины белой разрушаются по месту эфирной связи и теряют активность. Пропись нерациональна. Если лекарство предназначено больному диабетом и нежелательно в качестве формообразующего компонента вводить сахар, лучше для этих целей использовать карбонат кальция или натрия гидрокарбонат, но не белую глину.

Подобное взаимодействие мы наблюдаем при изготовлении лекарства по следующей прописи:

№ 38. Rp.: Extracti Belladonnae
Extracti Opii \overline{aa} 0,02
Bismuthi subnitratіs 0,3
Boli albae 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день

Адсорбция алкалоидов будет происходить не только на глине, но и на висмуте нитрата основном. Учитывая эти обстоятельства, в пилюлях, содержащих тропановые алка-

лоиды, нельзя использовать в качестве вспомогательных веществ глину белую и алюминия гидроокись. Необходимо отметить, что часто в литературе указывают на адсорбцию алкалоидов в пилюлях растительными порошками (Т. Чериковская, 1935, и др.), фактически мы имеем дело с химическим взаимодействием, в результате которого образуются очень малорастворимые соединения алкалоидов. Адсорбция здесь очень мала и с ней можно не считаться.

№ 39. Rp.: Atropini sulfatis 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,3
Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s.
ut f. pil. N. 30
S. По 1 пилюле 2 раза в день

Эту пропись, хотя она и нерациональна, нельзя отнести к разбираемой группе. Алкалоиды при приготовлении пилюль образуют нерастворимые соли с глицирризиновой кислотой, содержащейся в солодковом корне, поэтому в дальнейшем и не всасываются из пилюль.

Белая глина адсорбирует и другие вещества.

№ 40. Rp.: Methyleni coerulei 0,03
Boli albae 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 4 раза в день

Две трети выписанного количества метиленового синего адсорбируется белой глиной. Лекарство может быть выписано как противоядие. Необходимо срочно связаться с врачом и отпустить ингредиенты отдельно, добавив к метиленовому синему другое формообразующее вещество (сахар, глюкоза).

В жидких лекарственных формах адсорбентами могут быть лекарственные вещества, растворяющиеся в желудочном соке, но в самом лекарстве находящиеся в виде взвеси. К таким веществам относится, например, кальция карбонат.

№ 41. Rp.: Mucilaginis sem. Lini 8,0—180,0
Calcii carbonatis 6,0
Natrii sulfatis 10,0
Papaverini hydrochloridi 0,36
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Пропись нерациональна. Кальция карбонат адсорбирует папаверин солянокислый; при отмеривании дозы осадок равномерно не распределяется, что может привести к неравномерной дозировке папаверина.

Аналогичные адсорбционные явления могут происходить в микстурах, в которых осадки образуются в результате других причин.

№ 42. Rp.: Infusi radicis Valerianae 10,0—200,0

Calcii chloridi 10,0

Codeini 0,2

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В микстуре указанного состава под влиянием электролита — кальция хлорида коагулируют некоторые экстрактивные вещества из валерианового корня. Этот объемистый, рыхлый осадок адсорбирует частично кодеин. Лекарство по рецепту не отпускается.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Химическое взаимодействие между компонентами лекарства может происходить во всех лекарственных формах, но чаще всего в жидких лекарствах.

Изменения, протекающие в жидкой среде в результате химического взаимодействия содержащихся в ней лекарственных веществ, различаются по своей глубине. В большинстве случаев эти изменения сопровождаются легкодоступными для наблюдения внешними проявлениями. В жидких лекарствах могут появиться осадки, измениться окраска лекарства, возникнуть несвойственный ему запах или вкус, образоваться газообразные вещества. Однако химические реакции в лекарствах не всегда протекают с видимыми внешними проявлениями. Это обязывает фармацевта быть особенно внимательным.

Классифицировать несовместимые химические сочетания возможно двояко. Разрешается в основу положить тип химической реакции (окислительно-восстановительные процессы, реакции обменного разложения, нейтрализации, гидролиз и др.). Однако более удобна в практическом отношении классификация по визуальным признакам протекающих химических реакций. Тем более что одно и то же внешнее проявление, например осадки, могут возникать в лекарствах в результате разных химических процессов.

Мы будем придерживаться классификации по визуальным признакам и все случаи химически несовместимых сочетаний разделим на четыре основные группы:

1. Образование в лекарствах осадков.
2. Изменение цвета лекарства.
3. Изменение запаха лекарства и выделение газов.
4. Изменения, протекающие без видимых внешних проявлений.

Случаи образования осадков специфичны только для жидких лекарственных форм. В результате непродуманных сочетаний в осадках могут оказаться ядовитые и сильнодействующие вещества, в том числе алкалоиды и азотистые основания, сердечные гликозиды, производные барбитуровой кислоты, соединения тяжелых металлов, антибиотики, сульфаниламидные препараты, соединения щелочноземельных металлов и многие другие вещества. Иногда осадки содержат 2—3 вещества, а химические взаимодействия проявляются не только образованием осадков.

В практике наиболее распространены случаи, когда в осадке находятся в виде оснований или плохо растворимых солей алкалоиды и азотистые основания. Поэтому в первую очередь более подробно остановимся на характеристике этого типа химических несовместимых сочетаний.

Образование осадков алкалоидов и азотистых оснований

Алкалоиды и азотистые основания в большей своей части являются ядовитыми или сильнодействующими лекарственными веществами, поэтому наличие их в осадке должно вызывать пристальное внимание фармацевта к подобного рода несовместимым сочетаниям.

В осадке чаще всего могут находиться основания алкалоидов, их соли, таннаты и соединения с галогенами и их солями.

Ориентировочные сведения о возможности образования осадков при взаимодействии алкалоидов и азотистых оснований с другими компонентами лекарств можно получить из табл. 2. (Сочетания с горькоминдальной водой даны из тех соображений, что в некоторых литературных источниках указывается, что она несовместима с алкалоидами. Мы подобного взаимодействия не наблюдали.)

Как видно из табл. 2, наиболее часто образуют осадки хинина гидрохлорид, пантопон, папаверина гидрохлорид, стрихнина нитрат и апоморфина гидрохлорид.

Чтобы в дальнейшем было легче ориентироваться в возможности образования осадков, мы приводим в табл. 3 растворимость в воде некоторых веществ. За основу была взята аналогичная таблица из учебника И. А. Муравьева (1971) и дополнена данными из других источников. Наиме-

Алкалоидные препараты (1% растворы)		Лекарственные препараты																
		Горькоминдальная вода	5% раствор натрия гидрокарбоната	1% раствор натрия бензоата	1% раствор натрия салицилата	10% раствор икhtiола	Препараты ртути	5% раствор квасцов	Препараты горчицы	Препараты ландыша	Препараты строфанта	Препараты наперстянки	1% раствор танина	Препараты солодкового корня	5%настой алтейного корня	1% раствор калия перманганата	10% раствор калия йодида	1% раствор кодеина основания
1	Хинин солянокислый	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	Морфин	—	+	—	—	+	+	—	—	—	+	—	+	—	+	+	—	+
3	Кодеин фосфорнокислый	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
4	Кодеина основание	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
5	Скополамин бромистоводородный	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
6	Кофеин бензойно-натриевый	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
7	Омнопон	—	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+
8	Дионин солянокислый	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	+	—
9	Папаверин »	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
10	Стрихнин азотнокислый	—	+	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+
11	Апоморфин солянокислый	—	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	Атропин сернокислый	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Кокаин солянокислый	—	—	—	—	+	+	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—	—
14	Пилокарпин »	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
15	Антипирин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
16	Амидопирин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
17	Экстракт чилибухи	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
18	» белладонны	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—

Обозначения: + образование осадка; — отсутствие осадка.

Растворимость в воде некоторых оснований и солей алкалоидов и азотистых оснований

Наименование медикамента	Раствори- мость	Наименование медикамента	Раствори- мость
Атропин	1:460	Промедола гидробромид	1:170
Бруцин	1:1600	Промедола гидройодид	1:160
Гиосциамин	1:500	Сальсолин	Мало
Дибазола основание	Мало	Стрихнин	1:6400
» салицилат	Мало	Теобромин	1:1300
Димедрола основание	Мало	Теофиллин	1:200
» салицилат	Мало	Тропацин	Мало
Кодеин	1:150	Термопсин	Растворим
Кодеина гидробромид	1:100	Хинин	1:1560
» гидройодид	1:90	Хинина сульфат	1:810
Кокаин	1:700	» бензоат	1:350
Кофеин	1:80	» салицилат	Мало
Морфин	1:10 000	Хинидин	1:2000
Нарцеин	1:1300	Эмитин	1:1000
Папаверин	1:50 000	Этакридина основание	Мало
Папаверина гидробромид	1:200	Этилморфин	1:500
Папаверина гидройодид	1:480	Этилморфина гидробромид	1:200
Пилокарпин	Растворим	Этилморфина гидройодид	1:400
Платифиллин	Мало		

нования медикаментов в табл. 3 расположены по алфавиту. Термин «мало» означает, что вещество мало растворимо (ГФХ) и 1 часть его требует для растворения от 100 до 1000 мл воды, вещества растворимые требуют для своего растворения от 10 до 30 мл воды на 1 часть вещества.

Разберем более подробно случаи образования осадков алкалоидов и азотистых оснований на примерах сочетаний, наиболее часто встречающихся в рецептуре.

Осадки оснований алкалоидов

Алкалоиды, как правило, являются слабыми основаниями и поэтому из своих солей могут быть вытеснены более сильными основаниями (едкие и углекислые щелочи и препараты, обладающие щелочной реакцией). Большая часть солей алкалоидов легко растворима в воде, что касается оснований алкалоидов, то они часто очень трудно растворимы в воде и поэтому, будучи вытеснены из солей, выпадают в осадок. Исключение представляют кодеин, терморпин, пилокарпин и другие алкалоиды (см. табл. 3). Кроме того, нужно учитывать количество растворителя в лекарстве. Подобно ведут себя соли азотистых оснований.

Следует учитывать, что если некоторые алкалоиды и не выпадают в осадок под действием щелочей, то могут ими разрушаться. Так, например, в щелочной среде пилокарпин легко превращается в изопилокарпин, который терапевтически значительно менее активен. Подобные примеры более детально будут рассмотрены в группе, где будут освещаться изменения, протекающие без видимых внешних проявлений.

Исключением являются также алкалоиды пуриновой группы, которые устойчивы в щелочной среде и выпадают в осадок в кислой и слабощелочной среде. Приводим примеры:

№ 43. Rp.: Natrii hydrocarbonatis _____
Tincturae Valerianae aa 5,0
Papaverini hydrochloridi 0,15
Aq. destillatae 100,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Незначительная часть гидрокарбоната натрия (0,01 г) расходуется на нейтрализацию кислот из настойки валерианы, реакция раствора остается щелочной — pH будет ра-

вен 9,0¹. Основание папаверина выпадает в осадок уже при рН 6,4 и практически нерастворимо в воде. Лекарство по рецепту не отпускается.

№ 44. Rp.: Solutionis natrii bromidi 6,0—200,0
Amidopyrini
Barbitali-natrii aa 2,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Приготовленное лекарство будет иметь рН, равный 10, при котором, тем более основание папаверина будет в осадке. Барбитал-натрий или медицинал, взаимодействует с папаверином, и в результате образуются основание папаверина, барбитал и натрий хлорид. В осадке будет находиться только основание папаверина, барбитал будет находиться в растворе — образуется его меньше 1,0 г при растворимости в воде 1:170. При исключении из прописи барбитал-натрия основание папаверина все равно выпадет в осадок под влиянием щелочной среды, создаваемой амидопирином (рН его раствора равен 8,0). Так как в осадке будет сильнодействующее вещество, в изготовлении лекарства по рецепту необходимо отказать.

№ 45. Rp.: Natrii tetraboratis 4,0
Cocaini hydrochloridi 0,5
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. Примочка

Для того чтобы основание кокаина выпало в осадок, рН раствора должен быть около 8,0 или выше, 2% раствор натрия тетрабората имеет рН 9,3, что обязательно приведет к выпадению в осадок основания кокаина, растворимость которого 1:170. Так как в осадке ядовитое вещество, лекарство больному не отпускается.

№ 46. Rp.: Hexamethylentetramini 4,0
Codeini phosphatis 0,15
Omnoponi 0,12
Tincturae Valerianae 6,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Растворы гексаметилентетрамина имеют слабощелочную реакцию, для 2% раствора рН 7,6, но уже и при этом рН некоторые трудно растворимые в воде основания алка-

¹ Здесь и далее приводимые значения рН жидких лекарств обобщены в таблицу, приведенную в приложении 1. Все данные этой таблицы экспериментально установлены нами.

лоидов опия (наркотин, папаверин) выпадут в осадок. Кислоты из настойки валерианы почти не влияют на pH лекарства вследствие их малого количества. Осадок небольшой, но ядовитый, и лекарство отпуску не подлежит.

№ 47. Rp.: Omnoponi 0,15
Amidopyrini 2,0
Solutionis Natrii bromidi 10,0—180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Явления, происходящие при приготовлении этого лекарства, аналогичны предыдущему. Щелочную реакцию здесь создает амидопирин, pH раствора которого в этом лекарстве равен 8,0.

Образование осадков алкалоидов может сопровождаться и другими явлениями, так как щелочнореагирующие вещества могут взаимодействовать не только с алкалоидами, но и с другими компонентами лекарств.

№ 48. Rp.: Solutionis kalii iodidi 4,0—200,0
Salsolini 0,5
Natrii hydrocarbonatis
Adonisidi aa 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства натрия гидрокарбонат (pH 8,5) переводит сальсолин солянокислый в основание, трудно растворимое в воде. Осадок кристаллический желтоватого цвета частично пристает ко дну и стенкам склянки, образуется не сразу, а через несколько часов, иногда уже у больного на дому. Осадок малозаметен, так как имеет одинаковую окраску с микстурой. Лекарство, приготовленное без адонизида, окрашивается в желтый цвет основанием сальсолина. Оставшийся от взаимодействия натрия гидрокарбонат (не менее 5,0 г) значительно снижает терапевтическую ценность адонизида, подвергая гидролизу сердечные гликозиды.

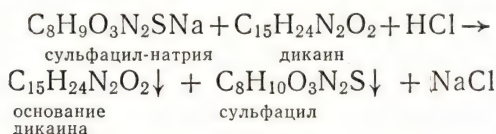
Алкалоиды — более сильные основания — могут вытеснять в осадок другие основания алкалоидов, являющиеся более слабыми основаниями.

№ 49. Rp.: Solutionis Aethylmorphini
hydrochloridi 1% 10,0
Codeini 0,15
M. D. S. По 15 капель 2 раза в день

Раствор кодеина в данном лекарстве будет иметь pH 9,5, т. е. его реакция сильнощелочная и под влиянием кодеина будет образовываться осадок основания этилморфина (растворимость 1:500).

Соли слабых органических азотистых оснований в щелочных средах ведут себя аналогично солям алкалоидов. В частности, несовместимы со щелочнодействующими веществами промедол, тифен, новокаин, дикаин, дибазол, димедрол, этакридина лактат и другие подобные вещества. Приводим несколько примеров:

№ 50. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10,0
Dicaini 0,1
M. D. S. Глазные капли



При проготовлении лекарства жидкость сначала стала опалесцирующей, а при стоянии выпал мелкодисперсный белый осадок. Под влиянием щелочной среды сульфацил-натрия (pH 9,8) образовался осадок основания дикаина.

Одновременно в осадок выпадает часть сульфацила, который малорастворим в воде (1:200). Глазные капли с осадком отпускать нельзя.

№ 51. Rp.: Solutionis natrii bromidi 5,0—200,0
Amidopyrini 4,0
Dibasoli 0,6
Coffeini-natrii benzoatis 1,0
Tincturae Leonuri 15,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Основание дибазола образуется и выпадает в осадок даже в слабокислой среде (pH 5,0), а в лекарстве по прописи реакция под влиянием амидопирина будет щелочная и основание дибазола обязательно выпадает в осадок.

№ 52. Rp.: Aethacridini lactatis 0,1
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Solutionis natrii chloridi 0,9% 100,0
M. D. S. Для компрессов

Под воздействием щелочной среды, создаваемой натрия гидрокарбонатом (pH 8,5), в осадок выпадает основание этакридина. Выпадает красивый опалесцирующий желто-зеленый кристаллический осадок. Хотя осадок и хорошо распределяется при взбалтывании, отпускать лекарство в таком виде для компрессов нельзя.

Сложное взаимодействие происходит при приготовлении лекарства по прописи:

№ 53. Rp.: Novocaini 0,025
Dimedroli 0,15
Glucosi 0,75
Norsulfazoli-natrii 2,5
Aquae destillatae 25,0
M. D. S. Глазные капли

Растворы норсульфазола натрия имеют сильнощелочную реакцию (рН 10,0), и в осадок выпадает прежде всего основание димедрола. Образуется также основание новокаина, но оно остается в растворе из-за малого количества новокаина. Однако в щелочной среде происходит гидролиз новокаина с образованием неактивных продуктов. Вследствие расхода натрия на реакцию с новокаином и димедролом выпадает небольшое количество норсульфазола, растворимость которого в воде 1:2000. Лекарство по рецепту не отпускается.

Особняком стоят алкалоиды группы пурина, которые устойчивы только в сильнощелочной среде. В кислой среде и даже в слабощелочной выпадают в осадок их основания. Имеются в виду кофеин-бензоат натрия, темисал и эуфиллин.

№ 54. Rp.: Acidi ascorbinici
Themisali aa 5,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При растворении темисала в воде в результате гидролиза образуется едкий натр, который и удерживает теобромин в растворенном состоянии. Растворы темисала имеют сильнощелочную реакцию (рН 11,0). Кислота аскорбиновая взаимодействует с едким натром и переходит в натрия аскорбинат, а теобромин переходит в основание и выпадает в осадок, так как его растворимость в воде 1:1300. В темисале содержится не менее 45% теобромина (ГФХ), а в нашем рецепте теобромина основания будет 2,25. На его образование расходуется примерно такое же количество кислоты аскорбиновой, так как относительная молекулярная масса ее 176,13, а теобромина — 180,17, т. е. они почти равны. Остальная кислота аскорбиновая будет вытеснять кислоту салициловую из ее натриевой соли. Большая часть салициловой кислоты будет в осадке, так как образуется ее около 2,0 г, а растворимость в воде 1:500. Таким образом, образуется обильный белый кристаллический хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок, но он содержит сильнодействующее вещество — теобромин; лекарство больному отпускать нельзя.

Необходимо отметить, что теобромин из темисала выделяется в осадок слабыми кислотами и даже натрия гидрокарбонатом.

№ 55. Rp.: Infusi radices Valerianae 6,0—180,0

Themisali 6,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Органические кислоты из настоя корня валерианы ухудшают условия растворения темисала. При приготовлении лекарства образуется белый кристаллический осадок теобромин. Кислоты салициловой в осадке не будет, так как валериановая кислота вся израсходуется на взаимодействие с теобромином натрия.

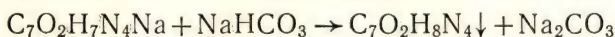
№ 56. Rp.: Solutionis kalii iodidi 4,0—200,0

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Themisali 3,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Между натрия теобромином и натрия гидрокарбонатом происходит следующее взаимодействие:



натрия
теобромин

натрия
гидрокарбонат

теобромин

натрия
карбонат

Образующийся в результате реакции натрия карбонат не может удерживать теобромин в растворе, и последний выпадает в осадок.

Препараты группы пурина легко вступают во взаимодействие с солями других алкалоидов и азотистых оснований. В результате обычно выпадают в осадок как основания алкалоидов группы пурина, так и основания других алкалоидов или азотистых оснований. Правда, теофиллин и кофеин не всегда находятся в осадке, так как они сравнительно хорошо растворимы в воде и наличие их в осадке зависит от количества растворителя.

№ 57. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,3

Coffeini natrii-benzoatis 1,0

Aquae pro injectionibus 10,0

Sterilisetur

M. D. S. По 1 мл внутримышечно

Основание папаверина образуется уже при pH, равном 6 и выше, а pH 10% раствора кофеина натрия бензоата близок к 7,0. При приготовлении лекарства в осадок выпадают папаверина основание, кофеин (растворимость в воде 1:80) и кислота бензойная (растворимость в воде 1:400). Лекарство больному отпустить нельзя.

№ 58. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Papaverini hydrochloridi 0,6
Natrii bromidi 4,0
Euphyllini 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием щелочности эуфиллина в осадок выпадает папаверина основание. Образующийся в результате реакции теофиллин будет в растворе, так как количество его не превышает 1,0 г (на взаимодействие расходуется не весь эуфиллин), а растворимость в воде 1:200. Оставшийся эуфиллин будет вызывать гидролиз сердечных гликозидов из настоя травы горичвета. Пропись нерациональна, и лекарство по ней не изготавливается.

№ 59. Rp.: Solutionis Euphyllini 2,5% 10,0
Dimedroli 0,1
M. D. S. По 5 капель 3 раза в день

Образование основания димедрола происходит при pH, равном 8,0 или выше, растворы же эуфиллина имеют более высокую щелочность. При приготовлении лекарства образуется белый кристаллический осадок, который состоит из основания димедрола и теофиллина. В данной прописи воды недостаточно для растворения всего образовавшегося теофиллина. Лекарство не изготавливается, так как в осадке находятся сильнодействующие лекарственные вещества.

Осадки солей алкалоидов и азотистых оснований

В эту группу несовместимостей мы включаем все случаи образования нерастворимых и малорастворимых солей алкалоидов и азотистых оснований, кроме солей, образуемых галогенами, которые ввиду их специфичности выделены нами в отдельную группу.

Наиболее часто малорастворимые соли с алкалоидами и азотистыми основаниями образуют сульфаты, бензоаты, салицилаты, сульфоихтиоловые кислоты из ихтиола. Такого же типа соли алкалоидов выпадают в осадок под влиянием органических кислот из растительных вытяжек, в том числе глицирризиновой кислоты из солодкового корня.

Как правило, при образовании подобных солей в растворе присутствует большое количество одноименных ионов, которые в свою очередь ухудшают растворимость образующихся солей алкалоидов и азотистых оснований. Это воздействие одноименных ионов часто проявляется не сразу.

Вначале получается истинный раствор, а затем через некоторое время выпадает осадок.

№ 60. Rp.: Solutionis Natrii sulfatis 10,0—100,0
Papaverini hydrochloridi 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Если при изготовлении лекарства папаверин солянокислый и натрия сульфат растворить порознь, а затем растворы слить, сначала получается прозрачный раствор, а затем через 2—3 ч образуется обильный белый кристаллический плохо распределяющийся при взбалтывании осадок папаверина сульфата. Образованию осадка способствует наличие в растворе большого количества одноименных сульфат-ионов. Лекарство по рецепту не изготавливается.

Стали уже классическими случаи образования хинина сульфата, растворимость которого в воде 1:800. Чаше всего образование этого осадка наблюдается в глазных каплях.

№ 61. Rp.: Chinini hydrochloridi 0,1
Atropini sulfatis 0,05
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

В этих глазных каплях хинина сульфат образуется в результате обменной реакции между атропина сульфатом и хинина гидрохлоридом.

№ 62. Rp.: Solutionis zinci sulfatis 0,5% 15,0
Cocaini hydrochloridi 0,05
Chinini hydrochloridi 0,2
Acidi borici 0,1
M. D. S. Глазные капли

Подобные прописи очень разнообразны, могут меняться количества компонентов или их ассортимент. Но всегда при сочетании цинка сульфата с хинином солянокислым образуется белый кристаллический осадок хинина сульфата. Осадок образуется сразу после приготовления лекарства, которое не должно отпускаться больному как в этом, так и в предыдущем случае.

Мало растворимые осадки с бензоатами образуют хинина гидрохлорид кислый, папаверина гидрохлорид и некоторые другие алкалоиды опия.

№ 63. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Natrii benzoatis 2,0
Papaverini hydrochloridi 0,3
Aethylmorphini hydrochloridi 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства через некоторое время образуется белый кристаллический осадок папаверина бензоата. Этилморфина бензоат в воде растворяется достаточно хорошо и в осадок не выпадает. Так как в осадке сильнодействующее вещество, лекарство по рецепту не отпускается.

Бензоаты азотистых оснований, как правило, хорошо растворимы в воде и в осадок не выпадают, кроме бензоата дибазола.

Значительно хуже растворимы салицилаты алкалоидов и азотистых оснований. Так, например, с натрия салицилатом образуют осадки соли хинина, опия, дионина, кокаина, папаверина, апоморфина, а также такие азотистые основания, как дибазол, димедрол, тифен, этакридин и некоторые другие.

№ 64. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,4

Natrii salicylatis 2,0

Tincturae Valerianae

Tincturae Convallariae aa 5,0

Aquae destillatae 100,0

M. D. S. По 1 чайной ложке 3 раза в день

В результате обменной реакции между этилморфина гидрохлоридом и натрия салицилатом образуется небольшой белый кристаллический осадок салицилата этилморфина. Так как в осадке ядовитое вещество, в отпуске лекарства по рецепту необходимо отказать.

№ 65. Rp.: Solutionis Acidi borici 2% 10,0

Natrii salicylatis 0,1

Cocaini hydrochloridi 0,15

M. D. S. Глазные капли

При изготовлении глазных капель образуется небольшой белый кристаллический осадок салицилата кокаина. Так как глазные капли не должны содержать осадка, тем более ядовитого, лекарство по рецепту не отпускается.

№ 66. Rp.: Thipheni

Dibazoli aa 0,25

Natrii salicylatis 8,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Мало растворимые салицилаты, выпадающие в осадок, образуют и тифен, и дибазол. Так как в осадке сильнодействующие вещества, лекарство больному не отпускается.

В. Д. Козьмин (1959) выявил взаимодействие солей алкалоидов с ихтиолом при изготовлении лекарства по прописи, поступившей в одну из аптек Пятигорска:

№ 67. Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,2
Ichthyoli 2,0
Aquaе destillatae 10,0
M. D. S. Для тампона в слуховой канал

При любом способе приготовления лекарства выпадает обильный темнокоричневый плохо распределяющийся при взбалтывании осадок. Жидкость над осадком прозрачная и почти бесцветная. Как показали опыты, в осадке находятся сульфоиштиоловые соли кокаина. Лекарство из аптеки отпуску не подлежит.

Оказалось, что иштиол образует малорастворимые соли со многими алкалоидами (см. табл. 1). При наличии электролитов химическому взаимодействию иштиола с алкалоидами может сопутствовать коагуляция иштиола как коллоидного раствора.

№ 68. Rp.: Ichthyoli 6,0
Omnoponi 0,3
Natrii bromidi 4,0
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке на $\frac{1}{2}$ стакана воды для микроклизмы

Образуется коричневого цвета хлопьевидный осадок сульфоиштиоловых солей некоторых алкалоидов опиума. Кроме того, иштиол, не вступивший во взаимодействие с опием, коагулирует под влиянием натрия бромида. Осадок более однородный, чем в предыдущей прописи, но лекарство для микроклизм все равно использовать нельзя.

Иштиол также образует малорастворимые соли с некоторыми азотистыми основаниями: акрихином, дибазом, этакридином, совкаином, дикаином и подобными им медикаментами. При этом происходит не коагуляция растворов иштиола, а его химическое взаимодействие с солями азотистых оснований.

№ 69. Rp.: Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1% 2,0
Ichthyoli 0,1
Dicaini 0,05
Aquaе destillatae 10,0
M. D. S. Наружное

Как правило, указывает В. М. Сало (Фармацевтические несовместимости, 1965), после приготовления данного лекарства сначала появляется небольшая муть, а затем образуется темно-коричневый хлопьевидный осадок, оседающий на дне и стенках склянки. Однако этот осадок образуется не в результате образования нерастворимых сульфоиштио-

ловых солей дикаина. Адреналин с ихтиолом не взаимодействует. Пропись является нерациональной, и лекарство больному отпускаться не должно.

Учитывая все изложенное выше, следует считать нерациональными прописи суппозиториев, в которых сочетается ихтиол с солями алкалоидов. В качестве примера можно привести следующую пропись:

№ 70. Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,02
Ichthyoli 0,2
Olei Cacao q. s.
ut f. suppos. D. t. d. № 10
S. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию утром и вечером

Суппозитории по этой прописи изготовляться и отпускаться не должны.

Интересным является факт образования малорастворимых солей алкалоидов с глицирризиновой кислотой, содержащейся в препаратах солодкового корня. Как видно из табл. I, с глицирризиновой кислотой образуют осадки хинин, омнопон, этилморфин, папаверин, стрихнин, кокаин. Из азотистых оснований осадки образуют дибазол, этак-ридин, совкаин и дикаин.

№ 71. Rp.: Decocti radices Glycyrrhizae 6,0—200,0
Natrii benzoatis 2,0
Aethylmorphini hydrochloridi 0,4
M. D. S. По 1 столовой ложке 4 раза в день

При изготовлении лекарства образуется светло-коричневый аморфного вида осадок глицирризата этилморфина. Так как осадок ядовит, лекарство отпускаться не должно.

На основании этих данных можно сделать вывод, что если в пилюлях выписаны алкалоиды или азотистые основания, образующие с глицирризиновой кислотой малорастворимые соединения, то для приготовления этих пилюль нельзя использовать экстракт и порошок солодкового корня.

№ 72. Rp.: Atropini sulfatis 0,03
Papaverini hydrochloridi 0,6
Extracti et pulv. radices Glycyrrhizae q. s.
ut f. pil. N. 30
D. S. По 1 пилюле 3 раза в день

Проведенная проверка показала, что из этих пилюль в организм больного попадает меньше 20% от выписанного количества папаверина солянокислого.

Осадки, образовавшиеся в результате взаимодействия алкалоидов с галогенами и их соединениями

Галогены и их соединения довольно часто сочетаются в лекарствах с алкалоидами и азотистыми основаниями. Образование осадков вызывают йод в растворе калия йодида, натрия, калия и аммония, бромиды, калия йодид, натрия йодид и сочетания калия йодида с ртути дийодидом.

№ 73. Rp.: Iodi 0,5
Kalii iodidi 5,0
Tincturae Strychni 8,0
Aquae destillatae 23,0
M. D. S. По 10 капель 3 раза в день

Сразу же после приготовления лекарства образуется бурый осадок полийодидов стрихнина, бруцина и других алкалоидов чилибухи. Осадок небольшой, но ядовитый, поэтому лекарство по рецепту не отпускается.

Аналогичный, но более обильный осадок образуется при изготовлении лекарства по рецепту № 74.

№ 74. Rp.: Kalii iodidi 3,0
Iodi 0,5
Resorcini 5,0
Cocaini hydrochloridi 0,15
Glycerini
Aquae destillatae aa 15,0
M. D. S. Наружное

Осадок полийодида кокаина образуется в результате взаимодействия кокаина гидрохлорида с йодом и калия йодидом. Терапевтическая активность лекарства значительно снижается и отпускать его не следует.

Подобные сочетания являются нерациональными не только в жидких лекарственных формах, но и в мягких, например в мазях:

№ 75. Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,2
Extracti Belladonnae 1,0
Kalii iodidi 1,5
Iodi 0,15
Vaselini 15,0
M. f. ung.
D. S. Наружное

В мази образуются не только полийодиды кокаина, но и полийодиды алкалоидов из экстракта красавки. Пропись явно нерациональна.

Иногда с алкалоидами сочетается раствор Люголя:

№ 76. Rp.: Solutionis Lugoli 20,0
Papaverini hydrochloridi 0,2
M. D. S. По 5 капель 2 раза в день

В состав раствора Люголя входят йод и калия йодид, поэтому при изготовлении лекарства образуется довольно обильный бурый осадок полийодида папаверина. Лекарство не отпускается.

Однако чаще всего с алкалоидами сочетается спиртовой раствор йода 5%. Врачи выписывают его как настойку йода 5% и забывают, что она содержит сочетание йода с калия йодидом.

№ 77. Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 25,0
Tincturae Iodi 5% 6,0
Morphini hydrochloridi 0,15
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день через
1 ч после еды

В лекарстве образуется бурый обильный кристаллический осадок полийодида морфина:

№ 78. Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 10,0
Tincturae Leonuri —
Tincturae Iodi 5% aa 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,3
M. D. S. По 5 капель 3 раза в день

При изготовлении лекарства образуется ядовитый осадок полийодида папаверина. Лекарство не готовится. В прописях № 77 и 78 следует учесть, что при сочетании препаратов сердечных гликозидов с настойкой йода они образуют осадки. Эти осадки небольшие по объему, но ядовиты.

Полийодиды образуют также алкалоиды пуриновой группы и азотистые основания.

№ 79. Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 5% 10,0
Mentholi 0,5
Novocaini hydrochloridi 0,3
M. D. S. Наружное

При изготовлении лекарства выпадает в осадок полийодид новокаина. Кроме того, в осадке будет ментол. Пропись нерациональна.

Интересным является сочетание, где йод образуется в самом лекарстве:

№ 80. Rp.: Infusi rad. Valerianae 6,0—180,0

Adonisidi 4,0

Kalii bromidi 5,0

Kalii iodidi 3,0

Natrii nitriti 1,5

Aethylmorphini hydrochloridi 0,1

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В кислой среде натрия нитрат окисляет калия йодид до йода, а уже сочетание йода с остальным йодидом калия будет образовывать осадок полийодида этилморфина. Осадок образуется постепенно, по мере образования йода. Следует отметить, что и без этилморфина пропись нерациональна. В кислой среде желудка после приема лекарства выделение йода будет идти более интенсивно и 1 столовая ложка будет давать йода больше 0,02 г (высшая разовая доза йода соответствует 20 каплям спиртового раствора йода 5%). Лекарство отпускать нельзя.

Бромистоводородные и йодистоводородные соли многих алкалоидов и азотистых оснований малорастворимы в воде (некоторые сведения имеются в табл. 2). Кроме того, их растворимость обычно уменьшается в присутствии большого количества одноименных ионов:

№ 81. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi

Ephedrini hydrochloridi aa 0,15

Natrii bromidi 3,0

Aquae destillatae 15,0

M. D. S. По 20 капель 3 раза в день

Через некоторое время образуется белый кристаллический осадок бромистоводородного этилморфина, растворимость которого в воде 1:200 еще ухудшается под влиянием натрия бромида. Бромистоводородный эфедрин хорошо растворим в воде и в осадок не выпадает. Если в разных порциях воды растворить натрия бромид и этилморфина гидрохлорид, а затем эти растворы смешать, осадок гидробромида этилморфина все равно образуется, но через несколько часов, возможно, у больного на дому.

№ 82. Rp.: Codeini phosphatis 0,2

Natrii bromidi 3,0

Adonisidi 10,0

M. D. S. По 10 капель 3 раза в день

Растворимость гидробромида кодеина в воде 1:100. Адонизид, содержащий 20% спирта, только ухудшает растворимость, так как в спирте она равна 1:180. При любом способе приготовления гидробромид кодеина будет в осадке:

№ 83. Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 10,0
Natrii bromidi 5,0
Codeini phosphatis 0,1
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день

На другой день после приготовления лекарства образуется небольшой белый кристаллический осадок гидробромида кодеина. Хотя соотношение кодеина и растворителя 1:200, он все равно выпадает в осадок под влиянием большого количества бром-ионов.

О. А. Рябухина (1961) рекомендует следующие сочетания солей алкалоидов с натрия бромидом, которые не образуют осадка в такой концентрации и могут быть отпущены больному:

№ 84. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,2
Natrii bromidi 4,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 85. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,2
Natrii bromidi 4,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 86. Rp.: Codeini phosphatis 0,2
Natrii bromidi 4,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

По нашим данным, в прописи № 86 количество кодеина фосфата можно увеличить до 0,4 г без опасности образования осадка, т. е. при соотношении кодеина фосфата 1:500 и любом количестве солей брома осадок гидробромида кодеина не образуется.

Как видно из табл. 2, гидройодиды алкалоидов хуже растворимы в воде, чем соответствующие гидробромиды, поэтому и случаи образования осадков гидройодидов алкалоидов и азотистых оснований встречаются чаще. Калия йодид может образовывать осадки с морфином, папаверином, стрихнином, хинином, этилморфином, дибазолом, этакридином, совкаином, дикаином и некоторыми другими алкалоидами и азотистыми основаниями:

№ 87. Rp.: Solutionis Aethylmorphini
hydrochloridi 0,5—10,0
Natrii iodidi 0,4
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день

Растворимость гидройодиды этилморфина в воде 1:400, а в прописи соотношение 1:20. При приготовлении лекар-

ства выпадает обильный, чуть-чуть желтоватый кристаллический осадок гидройодида этилморфина. В осадке ядовитое вещество, поэтому лекарство отпускать нельзя:

№ 88. Rp.: Solutionis kalii iodidi 1% 10,0
Calcii chloridi
Chinini hydrochloridi aa 0,1
M. D. S. Глазные капли

Образуется небольшой белый кристаллический осадок гидройодида хинина. Глазные капли с кристаллическим осадком отпускать нельзя:

№ 89. Rp.: Dicaini 0,1
Acidi ascorbinici 0,2
Solutionis kalii iodidi 2% 10,0
M. D. S. Глазные капли

Через некоторое время образуется осадок гидройодида диканна.

При совместном присутствии в прописи бромидов и йодидов образуются обычно осадки гидройодидов алкалоидов, так как они хуже растворимы в воде, чем гидробромиды. Необходимо, конечно, учитывать ухудшение растворимости гидройодидов алкалоидов под влиянием одноименных ионов йода:

№ 90. Rp.: Solutionis natrii bromidi 6,0—200,0
Kalii iodidi 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Растворимость гидройодида папаверина в воде 1:480, в прописи соотношение гидрохлорида папаверина 1:1000. Можно ожидать, что в лекарстве не будет осадка. Сначала так и получается, но уже через несколько часов под влиянием избытка йод-ионов из раствора выкристаллизовывается обильный осадок гидройодида папаверина. Этот осадок при стоянии слеживается и плохо распределяется при взбалтывании.

К разбираемой группе следует отнести сочетание алкалоидов и азотистых оснований с соединением ртути дийодида с калия йодидом состава K_2HgI_4 . Фактически это реактив, который осаждает алкалоиды и азотистые основания в виде белых кристаллических осадков — йодомеркуриатов:

№ 91. Rp.: Codeini 0,2
Kalii iodidi 8,0
Hydrargyri diiodidi 0,1
Aquae destillatae 180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства образуется белый кристаллический осадок йодомеркуриата кодеина. Осадок ядовит. Лекарство отпускать нельзя.

№ 92. Rp.: Infusi. herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Kalii iodidi 2,0
Natrii salicylatis 2,5
Hydrargyri diiodidi 0,05
Codeini phosphatis 0,3
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Так же образуется осадок йодомеркуриата кодеина. Для этого взаимодействия не имеет значения, что выписал врач — основание или фосфат кодеина. Осадок выпадает сразу же после приготовления лекарства:

№ 93. Rp.: Morphini hydrochloridi
Hydrargyri diiodidi aa 0,1
Kalii iodidi 4,0
Tincturae Valerianae 5,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

После приготовления лекарства тотчас образуется белый кристаллический осадок йодомеркуриата морфина. Осадок ядовит и лекарство по рецепту не отпускается.

Осадки танатов алкалоидов и азотистых оснований

Алкалоиды и азотистые основания с дубильными веществами образуют нерастворимые или малорастворимые в воде танаты алкалоидов. Иногда непосредственно в пропись входит танин:

№ 94. Rp.: Omnoponi 0,3
Tannini 4,0
Tincturae Valerianae 6,0
Aquae destillatae 180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 4 раза в день

Образуется светло-коричневый мелкий аморфный осадок танатов алкалоидов опия. Осадок ядовит и лекарство по рецепту не отпускается.

№ 95. Rp.: Acidi borici 4,0
Tincturae Opii simplicis
Tannini aa 2,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. Наружное

Так же, как в предыдущей прописи, при приготовлении лекарства образуется осадок танатов опия, только объем осадка будет меньше.

Танин образует осадки и с азотистыми основаниями.

№ 96. Rp.: Antipyrini 0,5
Tannini 0,3
Glycerini
Aquaе destillatae aa 5,0
M. D. S. Наружное.

Образуется светло-коричневый мелкий аморфный хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок таната антипирина. Учитывая, что лекарство выписано для наружных целей, его можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Однако врача все же следует поставить в известность о происшедших в лекарстве изменениях.

Более часто танаты алкалоидов и азотистых оснований образуются при сочетании их с суммарными фитохимическими препаратами или водными извлечениями, содержащими дубильные вещества. На первое место по числу несовместимых сочетаний нужно поставить отвар из листьев толокнянки:

№ 97. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 8,0—200,0
Codeini phosphatis 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

При добавлении к готовому отвару фосфата кодеина образуется осадок таната кодеина. Нужно быть внимательным, так как в темнокрашенной микстуре осадок плохо заметен. Это относится почти ко всем случаям, когда с алкалоидами и азотистыми основаниями сочетается отвар из листьев толокнянки. Лекарство не отпускается.

№ 98. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 6,0—200,0
Omnoponi 0,1
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При отпуске этого лекарства в аптеке нашли «выход» — процедили микстуру через ватку, на которой остался осадок танатов алкалоидов опия, и отпустили лекарство. Так поступать, конечно, нельзя. Лекарство не должно отпускаться.

Приведем еще несколько примеров, в которых сочетаются алкалоиды с отваром из листьев толокнянки:

№ 99. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0—200,0
Coffeini natrii benzoatis 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 100. Rp.: Decocti foliorum Uvae uris 8,0—200,0
Tincturae Opii simplicis 5,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 101. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 12,0—200,0
Tincturae Belladonnae 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарств по этим прописям наблюдается образование осадков танатов алкалоидов. Все прописи нерациональны и лекарства по ним не отпускаются.

Встречаются случаи, когда с отваром листьев толокнянки сочетаются в одной прописи несколько компонентов, каждый из которых реагирует с дубильными веществами:

№ 102. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0—200,0
Hexamethylenetetramini 4,0
Coffeini natrii-benzoatis 1,5
Extracti Belladonnae 0,15
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В готовом лекарстве образуется бурый обильный хлопьевидный осадок, основную массу его составляют танаты гексаметилентетрамина и кофеина.

№ 103. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 12,0—200,0
Coffeini natrii-benzoatis 2,0
Tincturae Strophanthi —
Tincturae Valerianae aa 5,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении этого лекарства происходят более сложные взаимодействия. Кроме образования танатов кофеина, дубильные вещества из отвара листьев толокнянки образуют осадок с сердечными гликозидами из настойки строфанта. Осадок ядовит и лекарство по рецепту не отпускается.

Аналогичное взаимодействие происходит в следующем лекарстве:

№ 104. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0—200,0
Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Themisali 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется осадок танатов теобромина и сердечных гликозидов из настоя травы горичвета.

Осадки с дубильными веществами из отвара листьев толокнянки образуют также азотистые основания:

№ 105. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 8,0—200,0
Amidopyrini 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 106. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0—200,0
Antipyrini 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В обоих лекарствах образуются осадки танатов соответственно амидопирина и антипирина.

Несколько реже встречаются прописи, в которых сочетаются экстракт боярышника жидкий, содержащий дубильные вещества, с алкалоидами и азотистыми основаниями, но прописи эти довольно разнообразны:

№ 107. Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,5
Extracti Crataegi fluidi 50,0
M. D. S. По 20 капель 3 раза в день

При приготовлении лекарства по этой прописи образуется осадок танатов платифиллина. В осадке ядовитые вещества, поэтому лекарство больному не отпускается.

Экстракт боярышника жидкий, чаще, чем отвар из листьев толокнянки, сочетается в одной прописи и с алкалоидами и с сердечными гликозидами:

№ 108. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,2
Kalii bromidi
Tincturae Valerianae
Adonisidi aa 5,0
Extracti Crataegi fluidi 5,0
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. По 25 капель 3 раза в день

Дубильные вещества из экстракта боярышника образуют осадок с этилморфином и сердечными гликозидами из адонизида. Осадок ядовит и лекарство не готовится.

№ 109. Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Leonuri aa 12,0
Extracti Crataegi fluidi 8,0
Adonisidi 6,0
Papaverini hydrochloridi 0,25
M. D. S. По 15 капель 4 раза в день

Аналогично предыдущей прописи в осадке будут находиться танаты папаверина и сердечных гликозидов из настойки ландыша и адонизида.

Азотистые основания почти всегда осаждаются дубильными веществами:

№ 110. Rp.: Solutionis novocaini 1% 200,0
Tincturae Leonuri
Extracti Crataegi fluidi aa 7,5
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

С новокаином взаимодействуют дубильные вещества из экстракта боярышника и настойки пустырника, в результате чего образуется осадок танатов новокаина. Значительно снижается терапевтическая активность лекарства, кроме того, в осадке сильнодействующее вещество, поэтому лекарство больному не отпускается.

Осадки с алкалоидами образуют и другие суммарные фитохимические (галеновые) препараты, содержащие дубильные вещества:

№ 111. Rp.: Extracti Polygoni hydropiperis fluidi Extracti
Urticae fluidi aa 20,0
Tincturae Opii simplicis 5,0
M. D. S. По 25 капель 3 раза в день

Экстракты водяного перца и крапивы содержат небольшие количества дубильных веществ, которые будут взаимодействовать с алкалоидами из настойки опия. В результате взаимодействия образуется небольшой бурый осадок, плохо заметный в окрашенной массе лекарства. Однако осадок ядовит. Лекарство отпускать нельзя.

Аналогичное взаимодействие происходит при приготовлении лекарства по прописи:

№ 112. Rp.: Extracti Polygoni hydropiperis fluidi
Extracti Viburni fluidi aa 10,0
Tincturae Opii simplicis 5,0
M. D. S. По 25 капель 3 раза в день

Алкалоиды из настойки опия осаждаются в основном дубильными веществами из экстракта калины, который их содержит, по данным ГФХ, не менее 4%, тогда как в экстракте водного перца их содержится, по тем же данным, не менее 0,8%, т. е. в 5 раз меньше. Характер осадка такой же, как в предыдущей прописи.

Встречаются прописи, при исполнении которых наряду с осадками танатов алкалоидов осаждаются и другие вещества. Выше мы привели несколько примеров, когда одновременно с алкалоидами осаждались дубильными веществами сердечные гликозиды, но ассортимент веществ, взаимодействующих с дубильными веществами, значитель-

но шире. В основном они рассматриваются нами в других группах, но один пример мы все же приведем:

№ 113. Rp.: Mucilaginis Salep 200,0
Tannini 3,0
Tincturae Opii 5,0
M. D. S. Для клизм

Танин осаждает не только танаты алкалоидов опия, но и слизь салепа. Образуется обильный хлопьевидный осадок, лекарство приобретает неприглядный вид, терапевтическая активность его значительно снижается. Пропись нерациональна.

Образование осадков в лекарствах с сердечными гликозидами

В результате взаимодействия сердечных гликозидов с другими компонентами изменения в лекарствах чаще всего протекают без внешних проявлений (причины этих изменений будут рассматриваться в главе 8). В то же время препараты сердечных гликозидов могут образовывать и осадки при сочетании их в одном лекарстве с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов и галогенами.

Сочетания препаратов сердечных гликозидов с соединениями тяжелых металлов встречаются в настоящее время редко, так как лекарства с соединениями тяжелых металлов обычно врачи не выписывают. В качестве примера подобного сочетания можно привести следующую пропись:

№ 114. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 6,0—200,0
Kalii iodidi 5,0
Hydrargyri diiodidi 0,06
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Соединение ртути диiodида с калия йодидом состава K_2HgI_4 осаждает не только алкалоиды, но и сердечные гликозиды. Образуется небольшой, но ядовитый осадок. Лекарство по рецепту не отпускается.

Случаи образования осадков в результате взаимодействия сердечных гликозидов с дубильными веществами встречаются гораздо чаще.

Впервые С. Ф. Шубин описал случай такого взаимодействия в прописи:

№ 115. Rp.: Infusi foliorum Digitalis
Decocti foliorum Uvae ursi aa 100,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В аптеке готовили отдельно настой листьев наперстянки и листьев толокнянки, затем смешивали, смесь процеживали и отпускали больному. Больной, принимая лекарство, не чувствовал улучшения и обратился с претензиями к врачу. Врач обратился за консультацией к С. Ф. Шубину. Оказалось, что при смешении водных вытяжек сердечные гликозиды образовали осадок с дубильными веществами. Осадок был небольшой, плохо заметен в окрашенном лекарстве и оставался при процеживании на вате. С. Ф. Шубин посоветовал отпускать больному отдельно настой листьев наперстянки и отвар листьев толокнянки. Больной быстро почувствовал улучшение и вскоре поправился.

К сожалению, после опубликования этой статьи прошло более 45 лет, а подобные сочетания продолжают поступать в аптеки. Приведем аналогичную прѣпись:

№ 116. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0—100,0
Infusi herbae Adonidis vernalis 3,0—100,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образующийся осадок небольшой, ядовитый, плохо заметен в окрашенной микстуре. В изготовлении лекарства нужно отказаться. Врач должен выписать отдельно водные вытяжки, разграничив по времени их прием:

№ 117. Rp.: Tincturae Leonuri
Tincturae Convallariae aa 6,0
Extracti Crataegi fluidi 8,0
M. D. S. По 20 капель 3 раза в день

Дубильные вещества из жидкого экстракта боярышника осаждают сердечные гликозиды из настойки ландыша. В таком виде лекарство отпускать нельзя. С согласия врача можно отпустить настойку ландыша отдельно.

Необходимо отметить, что сочетания жидкого экстракта боярышника с препаратами сердечных гликозидов часто наблюдаются в современной рецептуре и нередко отпускаются больным после процеживания:

№ 118. Rp.: Natrii bromidi 4,0
Tincturae Valerianae 10,0
Extracti Crataegi fluidi 15,0
Adonisidi 5,0
M. D. S. По 20 капель 4 раза в день

Небольшой аморфного вида коричневый осадок образуется в результате взаимодействия дубильных веществ из жидкого экстракта боярышника с сердечными гликозидами из адонизида. Лекарство отпуску не подлежит:

№ 119. Rp.: Infusio herbae Adonidis vernalis 8,0—200,0
Extracti Crataegi fluidi 25,0
Tincturae Convallariae 6,0
Kalii bromidi 5,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В случае приготовления этого лекарства дубильные вещества из экстракта боярышника взаимодействуют с сердечными гликозидами из настоя горичвета и настойки ландыша. Образуется небольшой аморфный, но ядовитый осадок. С согласия врача жидкий экстракт боярышника можно отпускать отдельно в виде капель.

Иногда с дубильными веществами взаимодействуют и другие компоненты прописей — в этом случае осадки бывают более обильными. Подобные примеры, когда с дубильными веществами, кроме сердечных гликозидов, взаимодействуют алкалоиды, проводились нами в предыдущем разделе — рецепты № 103, 104, 108, 109. Эти примеры характерны в настоящее время для рецептуры аптек.

№ 120. Rp.: Solutionis natrii bromidi 3% 200,0
Extracti Crataegi fluidi 8,0
Adonisidi 6,0
Papaverini hydrochloridi 0,4
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

С дубильными веществами из экстракта боярышника, кроме сердечных гликозидов, реагирует и папаверина гидрохлорид. Осадок здесь более обильный, чем в предыдущих рецептах. Если с согласия врача жидкий экстракт боярышника вывести из прописи, то в результате взаимодействия папаверина гидрохлорида с натрия бромидом будет выпадать в осадок папаверина гидробромид. Кроме того, возможно образование осадка при взаимодействии сердечных гликозидов с папаверином. Таким образом, пропись без экстракта боярышника все равно следует считать нерациональной и лекарство по рецепту отпускать нельзя.

№ 121. Rp.: Solutionis glucosi 5% 200,0
Natrii bromidi
Tincturae Valerianae aa 4,0
Extracti Crataegi fluidi
Adonisidi aa 15,0
Novocaini 1,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Дубильные вещества осаждают как сердечные гликозиды из адонизида, так и новокаин. Если с согласия врача исключить из прописи жидкий экстракт боярышника, остав-

шиеся компоненты будут совместимы. Правда, между настоек валерианы и адонизидом наблюдается фармакологическая несовместимость, но в этом случае выделение из прописи ингредиентов успеха не приносит.

№ 122. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 8,0—200,0
Extracti Crataegi fluidi
Tincturae Leonuri aa 10,0
Tincturae Convallariae 6,0
Kalii bromidi 5,0
Coffeini-natrii-benzoatis 1,5
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В осадке будут танаты кофеина и сердечных гликозидов. При исключении из этой прописи с согласия врача жидкого экстракта боярышника компоненты лекарства полностью совместимы.

Осадки при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов образуются обычно при сравнительно высокой концентрации их, чаще всего в каплях:

№ 123. Rp.: Tincturae Convallariae 15,0
Tincturae Strophanthi 5,0
Coffeini 0,1
Omnoponi 0,3
M. D. S. По 10 капель 3 раза в день

В результате взаимодействия сердечных гликозидов из настоек ландыша и строфанта с омнопонном образуется небольшой бурый аморфный ядовитый осадок. Лекарство по рецепту не отпускается.

Как показали поставленные нами опыты, сердечные гликозиды образуют осадки с хинином, омнопонном, папаверином, стрихнином, кокаином. Азотистые основания, как правило, таких осадков не дают:

№ 124. Rp.: Adonisidi 8,0
Omnoponi 0,4
Aquae Menthae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства образуется такой же осадок, как в рецепте № 123.

№ 125. Rp.: Adonisidi 15,0
Tincturae Convallariae 10,0
Strychnini nitratis 0,05
Papaverini hydrochloridi 0,3
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день

Осадок образуется в результате взаимодействия стрихнина нитрата и папаверина гидрохлорида с сердечными

гликозидами из адонизида и настойки ландыша. С согласия врача можно из прописи исключить алкалоиды и отпустить их в виде порошков.

Сочетания сердечных гликозидов с галогенами (йодом) встречаются также редко, как с тяжелыми металлами. В качестве примера можно привести следующую пропись:

№ 126. Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae aa 10,0
Solutionis Iodi spirituosae 5% 5,0
M. D. S. По 15 капель 3 раза в день

В результате взаимодействия йода с сердечными гликозидами из настойки ландыша образуется темно-бурый небольшой, но ядовитый осадок. Лекарство больному не отпускается.

Сердечные гликозиды весьма чувствительны к действию кислот, щелочей и окислителей. Наблюдающаяся при этом частичная или полная их инактивация иногда сопровождается образованием ядовитых осадков.

№ 127. Rp.: Solutionis natrii bromidi 2% 200,0
Adonisidi 8,0
Natrii nitriti 1,0
Analgini 3,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства папаверина гидрохлорид взаимодействует с натрия нитритом. При их взаимодействии в осадок выпадает основание папаверина, а образующаяся азотистая кислота разлагается до окислов азота, которые в свою очередь окисляют сердечные гликозиды из адонизида. Лекарство приобретает неприятный запах и содержит ядовитый осадок, поэтому отпустить его больному нельзя.

Образование осадков производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов

Производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты объединены нами в одну группу, так как причины образования осадков в лекарствах, содержащих их, аналогичны. Сами производные барбитуровой кислоты и сульфаниламидные препараты плохо растворимы в воде, а их натриевые соли — хорошо. В связи с этим они образуют осадки под влиянием кислот, щелочноземельных металлов, в результате обменных реакций с солями алка-

лонидов и азотистых оснований, под влиянием соединений тяжелых металлов, а иногда даже слабых щелочей.

В качестве кислот чаще всего встречается кислота аскорбиновая.

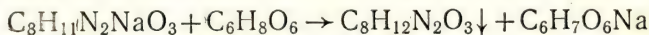
№ 128. Rp.: Infusi radices Valerianae 6,0—200,0

Barbitali-natrii 3,0

Acidi ascorbinici 2,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате взаимодействия барбитал-натрия с кислотой аскорбиновой происходит следующая реакция:



барбитал-
натрия
205,18

кислота
аскорбиновая
176,13
2,0

барбитал
184,20
×

натрия
аскорбин

Количество образовавшегося барбитала будет равно:

$$X = \frac{184,20 \cdot 2,0}{176,13} = 2,09.$$

Так как растворимость барбитала в воде 1:170, часть его выпадает в осадок. Необходимо учесть, что из оставшегося барбитал-натрия часть барбитала будет вытеснена кислотами из настоя корня валерианы. Так как в осадке сильнодействующее вещество и при дозировке лекарства оно может быть принято неравными дозами, в изготовлении лекарства необходимо отказать. Однако с согласия врача барбитал-натрия можно отпустить отдельно, например в виде порошков, тогда остальные компоненты прописи будут вполне совместимы:

№ 129. Rp.: Solutionis natri bromidi 3% 100,0

Acidi ascorbinici 1,0

Barbitali-natrii 2,0

Tincturae Valerianae 10,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Пропись аналогична предыдущей. Образуется небольшой белый кристаллический осадок барбитала. В осадке его будет около 0,4 г:

№ 130. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—180,0

Tincturae Valerianae

Tincturae Convallariae aa 1,50

Natrii bromidi

Barbitali-natrii aa 2,0

Acidi ascorbinici 3,0

Glucosi 10,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кислоты аскорбиновой и органических кислот, содержащихся в вытяжках из растительного сырья, выпадает белый кристаллический осадок барбитала.

Если из прописи исключить барбитал-натрий, она не станет рациональной, так как в этом случае кислота аскорбиновая будет разрушать сердечные гликозиды, активность которых понизится на 60—80%. Чтобы пропись стала рациональной, необходимо с согласия врача исключить из нее не только барбитал-натрий, но и кислоту аскорбиновую.

№ 131. Rp.: Infusi radices Valerianae 6,0—200,0

Natrii bromidi

Barbitali-natrii aa 3,0

Thiaini bromidi 0,3

Codeini phosphatis 0,15

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Водные растворы тиамин бромид в данном соотношении имеют рН 4,0—4,5, т. е. эти растворы имеют кислую реакцию и совместно с кислотами из настоя корня валерианы вытесняют в осадок барбитал. Реакция раствора остается щелочной, так как кислоты нейтрализуют только часть барбитал-натрия. В щелочных и нейтральных растворах тиамин бромид легко инактивируется в результате расщепления ядра тиазолия, которое во многом определяет активность этого витамина. По данным Partington и Waterhouse (1953), при рН 6,5 активность тиамин бромид снижается на 33%, а при более высоком рН практически весь витамин инактивируется. Так как рН растворов барбитал-натрия равен 10,0, то в разбираемой прописи весь тиамин бромид инактивируется уже через сутки. Пропись нерациональна, но чтобы сделать ее рациональной достаточно с согласия врача отпустить отдельно барбитал-натрия.

Реже встречаются сочетания кислот с барбиталом, в результате также образуются белые кристаллические осадки:

№ 132. Rp.: Solutionis natrii bromidi 3% 200,0

Codeini phosphatis 0,2

Barbamyl 2,0

Tincturae Valerianae 10,0

Acidi ascorbinici 3,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кислоты аскорбиновой и кислот из настойки валерианы из барбитала образуется 5-этил-5-изомилбарбитуровая кислота, которая малорастворима в

воде и выпадает в осадок. В осадке это сильнодействующее вещество, поэтому в таком виде лекарство отпускать нельзя. С согласия врача барбитал можно отпустить отдельно в виде порошков:

№ 133. Rp.: Natrii bromidi 6,0
Acidi nicotinicі 0,4
Barbamyli 0,75
Aquae destillatae 180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате реакции нейтрализации между барбиталом и кислотой никотиновой выпадает в осадок 5-метил-5-изоамилбарбитуровая кислота.

Аналогично при сочетании с кислотами ведут себя растворимые натриевые соли сульфаниламидных препаратов:

№ 134. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10,0
Acidi ascorbinici 0,15
M. D. S. Глазные капли

Кислота аскорбиновая нейтрализует раствор сульфацил-натрия и вытесняет в осадок сульфацил, растворимость которого в воде 1:200. С согласия врача пропись можно сделать рациональной, если кислоту аскорбиновую предварительно нейтрализовать натрия гидрокарбонатом. Руководствуясь статьей ГФХ «Solutio Acidi ascorbinici 5% pro injectionibus», для нейтрализации 0,15 г кислоты аскорбиновой достаточно взять 0,7 натрия гидрокарбоната. В этом случае пропись будет устойчивой и осадка сульфацила не образуется.

Вообще разбираемая группа веществ очень чувствительна к воздействию кислот. Нейтрализация натриевых солей — производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов — может осуществляться даже органическими кислотами из водных извлечений и галеновых препаратов. Нейтрализация при этом происходит не полностью, осадки небольшие белые кристаллические, хорошо равномерно распределяются при взбалтывании, в таком случае лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

№ 135. Rp.: Infusi radіcis Valerіanae 6,0—200,0
Natrii bromidi 4,0
Barbitali-natrii 3,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении этого лекарства в осадке будет всего около 0,1 г барбитала, а высшая разовая доза его

0,5 г (ГФХ). Конечно, лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Однако неправильно поступают те аптеки, которые отделяют осадок, процеживая лекарство.

№ 136. Rp.: Infusi radices Valerianae 8,0—200,0

Natrii bromidi

Barbitali-natrii aa 3,0

Codeini phosphatis 0,1

Tincturae Convallariae 5,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В аптеке приготовили настой корня валерианы, прибавив к нему все ингредиенты, кроме настойки ландыша, процедили, а затем уже прибавили настойку ландыша. Такую технологию, конечно, следует признать неправильной. Отделять осадок процеживанием нельзя. Учитывая малое количество образовавшегося осадка, лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

№ 137. Rp.: Barbamyli 1,5

Tincturae Valerianae 3,0

Aquae Menthae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарства по этой прописи образуется мутная микстура. Количество образовавшегося осадка меньше одной разовой дозы, поэтому лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

При сочетании в одном лекарстве натриевых солей производных барбитуровой кислоты и солей щелочноземельных металлов образуются их гидроокиси и производные барбитуровой кислоты:

№ 138. Rp.: Barbitali-natrii 4,0

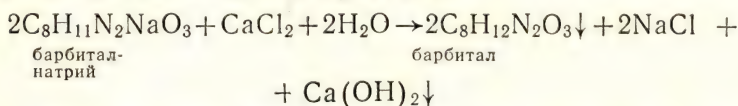
Calcii chloridi 10,0

Kalii bromidi 6,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Взаимодействие барбитал-натрия с кальция хлоридом происходит по следующей реакции:



Образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и гидрата окиси кальция. Имеющееся в некоторых литературных источниках указание о том, что в осадке находится барбитал кальция, неверно.

Так как в осадке образовалось сильнодействующее вещество, лекарство по рецепту не отпускается.

Подобное взаимодействие с кальция хлоридом происходит у барбамила:

№ 139. Rp.: Calcii chloridi 8,0
Natrii bromidi 2,0
Barbamyli 3,0
Tincturae Valerianae 5,0
Aquae destillatae 180,0

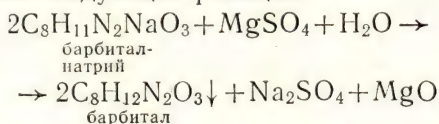
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В осадке образуется 5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота и гидрат окиси кальция. Влияние кислот из настойки валерианы незначительно и в данной прописи его в расчет можно не принимать. Лекарство больному не отпускается. Если с согласия врача барбамил отпустить отдельно, остальные компоненты будут совместимы.

Несколько иначе происходит взаимодействие с натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и магния сульфатом:

№ 140. Rp.: Barbitali-natrii 5,0
Novocaini 0,1
Natrii bromidi
Magnesii sulfatis aa 10,0
Aquae pro injectionibus 100,0
M. Sterilisetur
M. D. S. Для инъекций

Взаимодействие барбитал-натрия с магния сульфатом происходит по следующей реакции:



После стерилизации образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и окиси магния. Во время стерилизации в щелочной среде возможен гидролиз новокаина и уменьшение его местноанестезирующего действия. Пропись нерациональна и лекарство по ней больному не отпускается.

Подобное взаимодействие происходит при сочетании магния сульфата с барбамилом:

№ 141. Rp.: Infusi radices Valerianae 8,0—200,0
Natrii bromidi 6,0
Kalii Iodidi
Magnesii sulfatis aa 3,0
Barbamyli 2,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В осадке будут находиться 5-этил-5-изоамилбарбирутовая кислота и окись магния. Мутную микстуру из аптеки отпускать нельзя.

При взаимодействии натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов с солями алкалоидов и азотистых оснований происходят обменные реакции, в результате которых представители обеих групп оказываются в осадке.

№ 142. Rp.: Solutionis natrii bromidi 8,0—200,0

Barbitali-natrii 4,0

Papaverini hydrochloridi 0,3

Tincturae Valerianae 10,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства по рецепту в осадке окажутся папаверина основание и барбитамил. Образованию осадка последнего будут способствовать кислоты из настойки валерианы. Отпускать в таком виде лекарство нельзя. Однако исключение из прописи барбитал-натрия не сделает ее рациональной, так как без него образуется осадок папаверина гидробромида. Лекарство и с таким осадком все равно отпускать нельзя.

Если основания алкалоидов растворимы, то в осадке будут только производные барбитуровой кислоты или сульфаниламидные препараты:

№ 143. Rp.: Solutionis Norsulfazoli-natrii 5% 10,0

Ephedrine hydrochloridi 0,3

Solutionis Adrenalinii hydrochloridi 1 : 1000
gtt. XV

M. D. S. Глазные капли

При приготовлении этого лекарства в осадке будет только норсульфазол, растворимость которого в воде 1 : 2000. В щелочной среде возможно окисление адреналина с образованием окрашенных продуктов. Глазные капли с осадком отпускать нельзя.

Могут быть и случаи, когда в осадке будет только основание алкалоида или азотистое основание. Так, например, при сочетании сульфацил-натрия с этакридина лактатом в глазных каплях в осадок выпадает только основание этакридина, а сульфацила образуется при этом взаимодействии так мало, что он остается в растворе.

Подобно солям алкалоидов в этом случае ведет себя стрептомицина сульфат:

№ 144. Rp.: Solutionis Norsulfazoli-natrii 2% 100,0

Streptomycini sulfatis 250 000 ED

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При сочетании этих ингредиентов происходит обменная реакция, в результате которой в осадок выпадают норсульфазол и стрептомицина основание. Стрептомицин, кроме того, еще и инактивируется. Пропись нерациональна и лекарство по ней не готовится.

Случаи взаимодействия производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов с тяжелыми металлами встречаются редко. Чаще всего в подобных взаимодействиях участвует сульфацил-натрия:

№ 145. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30% 10,0
Zinci sulfatis 0,05
M. D. S. По 2 капли в оба глаза

В осадке будет гидрат окиси цинка, сам сульфацил в осадок не выпадает, так как образуется он в небольшом количестве. Лекарство, как содержащее осадок, не отпускается.

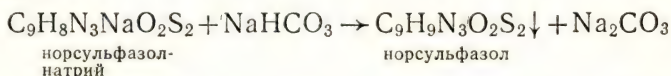
№ 146. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20% 10,0
Cupri sulfatis 0,05
M. D. S. По 2 капли в правый глаз

В результате взаимодействия сульфацил-натрия с меди сульфатом образуется осадок голубовато-зеленого цвета, не изменяющийся при стоянии. Глазные капли с осадком не отпускаются.

В заключение следует отметить, что некоторые натриевые соли сульфаниламидных препаратов неустойчивы даже в присутствии натрия гидрокарбоната:

№ 147. Rp.: Solutionis Norsulfazoli-natrii 3% 100,0
Natrii hydrocarbonatis 2,0
M. D. S. Для клизмы

При приготовлении лекарства происходит следующая реакция:



В результате этой реакции в осадок выпадает норсульфазол, растворимость которого в воде 1:2000. Пропись нерациональна и отпускать по ней лекарство не следует.

Образование осадков соединений тяжелых металлов

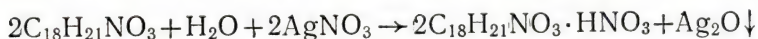
Наиболее часто осадки в жидких лекарственных формах образуют соединения серебра, свинца, ртути, цинка и алюминия. Соединения тяжелых металлов могут образовывать

осадки с алкалоидами и азотистыми основаниями, дубильными веществами, солями щелочных и щелочноземельных металлов, ихтиолом, красителями, ферментами, соединениями галогенов, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов. Наконец, осадки могут образовываться при обменных реакциях между солями тяжелых металлов. Частично случаи взаимодействия солей тяжелых металлов с другими компонентами лекарства уже описаны в предыдущих разделах.

В результате взаимодействия соединений тяжелых металлов с солями алкалоидов и азотистых оснований могут образовываться осадки тяжелых металлов или их соединений, мало растворимые соли алкалоидов, их комплексные соли с тяжелыми металлами или даже основания алкалоидов. Некоторые случаи уже описаны нами ранее (см. с. 47—56). Приведем еще несколько характерных примеров:

№ 148. Rp.: Codeini 0,12
 Argenti nitratis 0,15
 Aquae destillatae 200,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства образуется небольшой бурый аморфного вида осадок окиси серебра по реакции:



Кодеина нитрат хорошо растворим в воде. Лекарство имеет неприятный вид, содержит осадок, поэтому больному его не отпускают.

№ 149. Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,1—180,0
 Novocaini 0,2
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 150. Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,2—200,0
 Omnoponi 0,2
 M. D. S. По 1 столовой ложке 2 раза в день

В обоих случаях образуется белый творожистый осадок серебра хлорида, который не растворяется в воде. Алкалоиды опия и новокаина останутся в растворе, так как их нитраты хорошо растворимы в воде. Лекарство по обоим прописям не отпускается.

Подобные взаимодействия могут усложняться процессами окисления — восстановления:

№ 151. Rp.: Solutionis Argenti nitratis 1% 10,0
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000 gtt. XX
M. D. S. Глазные капли

В результате взаимодействия между ингредиентами лекарства образуется небольшой белый осадок серебра хлорида. В то же время соединение серебра ускоряет процесс окисления адреналина. Внешне это проявляется в изменении окраски раствора сначала до розового цвета, а затем бурого. Лекарство не отпускается.

№ 152. Rp.: Physostigmini salicylatis 0,1
Plumbi acetatis 0,05
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

Обменная реакция, происходящая между ингредиентами, приводит к выпадению в осадок салицилата свинца, который малорастворим в воде. Глазные капли с осадком не отпускаются.

Комплексные соли получают обычно при взаимодействии с алкалоидами и азотистыми основаниями соединений ртути.

№ 153. Rp.: Infusi flores Chamomillae 6,0—200,0
Solutionis Hydrargyri dichloridi 1: 1000—50,0
Plumbi acetatis 0,6
Tincturae Opii simplicis 2,0
M. D. S. Примочка для глаз

Ртутный дихлорид (сулема) образует нерастворимые комплексные соединения с алкалоидами из настойки опия и некоторыми веществами из настоя цветов ромашки. Выпадает небольшой бурый аморфного вида осадок. Терапевтическая активность лекарства снижается и пропись следует считать нерациональной. Осадок хлорида свинца здесь не образуется, так как растворимость его в воде 1:100, а в лекарстве соотношение значительно больше — 1:333.

№ 154. Rp.: Solutionis hydrargyri oxycyanidi 0,1% 100,0
Novocaini 0,4
M. D. S. Примочка для глаз

После приготовления примочки по этой прописи сначала образуется легкая муть, а затем белый кристаллический осадок. Примочку для глаз, содержащую кристаллический осадок, отпускать нельзя.

Основания алкалоидов или азотистых оснований образуются, если их соли сочетаются со щелочными соединениями тяжелых металлов.

№ 155. Rp.: Aethacridini lactatis 0,6
Aquae plumbi 300,0
M. D. S. Наружное

Выпадает обильный желтый кристаллический опалесцирующий осадок основания этакридина. Осадок образуется в щелочной среде, создаваемой ацетатом свинца. Так как образование осадка снижает терапевтическую ценность лекарства, отпускать его не следует.

При взаимодействии солей тяжелых металлов с дубильными веществами образуются нерастворимые соли соответствующих металлов:

№ 156. Rp.: Decocti corticis Quercus 200,0
Plumbi acetatis 2,0
M. D. S. Примочка

Образуется бурый обильный хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок танатов свинца. С согласия врача лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать», так как его вяжущее и противовоспалительное действие сохраняется.

Аналогичного характера осадки образуются при приготовлении лекарств по следующим прописям:

№ 157. Rp.: Aquae plumbi 200,0
Tannini 2,0
M. D. S. Примочка

№ 158. Rp.: Solutionis hydrargyri oxycyanidi 1 : 5000—200,0
Tannini 1,0
M. D. S. Примочка

№ 159. Rp.: Zinci sulfatis 0,1
Tannini 0,6
Solutionis acidi borici 2% 100,0
M. D. S. Примочка для глаз

Образующиеся танаты соответственно свинца, ртути и цинка будут находиться в осадках.

При взаимодействии с солями щелочных и щелочноземельных металлов могут образоваться гидроокиси, окиси, гидрокарбонаты и другие малорастворимые соединения тяжелых металлов:

№ 160. Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,1
Kalii iodidi
Natrii hydrocarbonatis aa 5,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

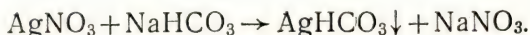
В готовом лекарстве образуется тяжелый оранжевый осадок окиси ртути, который при взбалтывании равномерно

не распределяется. Поскольку терапевтическое действие лекарства изменится, а в осадке будет сильнодействующее вещество, в изготовлении этого лекарства больному следует отказать.

№ 161. Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,4—200,0
Natrii hydrocarbonatis 4,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 2 раза в день

При приготовлении лекарства первоначально образуется обильный белый хлопьевидный осадок гидрокарбоната серебра:

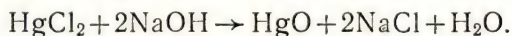


Гидрокарбонат серебра неустойчив и на свету быстро разлагается, образуя бурый осадок окиси серебра. Указание некоторых авторов, приводящих этот рецепт, что в первоначальном осадке находится карбонат серебра, неверно, так как это соединение устойчиво и до окиси серебра разрушаться не будет. Вряд ли следует согласиться с отнесением осадка окиси серебра к ядовитым веществам ввиду его малой растворимости. Однако лекарство имеет неприглядный вид и отпускать его не следует.

Гидроокиси тяжелых металлов образуются при их взаимодействии с натрия тетраборатом.

№ 162. Rp.: Natrii tetraboratis 4,0
Hydrargyri dichloridi 0,5
Spiritus aethylici 70% 15,0
Aquae destillatae ad 100,0
M. D. S. Наружное

Вскоре после приготовления лекарства по данной прописи выпадает осадок желтой окиси ртути, которая получается при взаимодействии ртути дихлорида с едким натром, образующимся при гидролизе буры:



Для того, чтобы сделать пропись рациональной, В. М. Сало (1965) рекомендует заменить натрия тетраборат борной кислоты, взяв вместо 1 г буры 0,65 г кислоты борной или прибавив к раствору сулемы, до добавления натрия тетрабората, 1,0 г натрия хлорида (двойное количество по отношению к сулеме). В данном случае подавляется гидролиз ртути дихлорида большим количеством одноименных ионов хлора и она не будет вступать во взаимодействие с натрия тетраборатом.

№ 163. Rp.: Natrii tetraboratis
Novocaini aa 0,1
Zinci sulfatis 0,05
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

Гидроокись цинка образуется при pH 8,3—11, при дальнейшем повышении pH она будет растворяться. 1% раствор натрия тетрабората имеет pH около 9,2, следовательно, при приготовлении лекарства в осадке будет гидроокись цинка. Выделение в осадок основания новокаина из его 1% раствора происходит при pH, равном 8,85, следовательно, в осадке будет также основание новокаина. С согласия врача пропись можно сделать рациональной, заменив натрия тетраборат на кислоту борную. Можно также добавить в лекарство глицерин, в этом случае образуется глицериноборная кислота, которая резко снизит pH лекарства. Второй способ для данной прописи (глазные капли) не совсем желателен, так как глицериноборная кислота может раздражать слизистую оболочку глаза:

№ 164. Rp.: Hydrargyri dichloridi 0,1
Aquae Calcis 200,0
M. D. S. Примочка

При приготовлении лекарства образуется небольшой тяжелый плохо распределяющийся при взбалтывании оранжевый осадок ртути окиси:



Лекарство по рецепту не изготавливается.

Многие соли тяжелых металлов взаимодействуют с ихтиолом, образуя нерастворимые соли сульфохтиоловых кислот. С ихтиолом взаимодействуют соединения алюминия, ртути, меди, цинка, свинца и железа:

№ 165. Rp.: Zinci sulfatis 0,03
Resorcini
Ichthyoli aa 0,1
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

Образуется бурый аморфного вида осадок цинковой соли сульфохтиоловых кислот. Лекарство не отпускается.

№ 166. Rp.: Solutionis Ichthyoli 10% 50,0
Liquoris Burovi 50,0
Solutionis acidi boricі 2% 100,0
M. D. S. Примочка

При изготовлении лекарства по рецепту образуется хлопьевидный аморфный бурый осадок. Через некоторое время спокойного стояния осадок пристает ко дну и стенкам склянки и плохо распределяется при взбалтывании. Осадок состоит из алюминиевых солей сульфоихтиоловых кислот. Борная кислота не влияет на устойчивость растворов ихтиола. Терапевтическая активность лекарства меняется, оно приобретает неприглядный вид. Отпускать такое лекарство больному нельзя.

С красителями образуют осадки соединения ртути и цинка.

№ 167. Rp.: Hydrargyri dichloridi 2,5
Natrii chloridi 5,0
Methyleni coerulei 0,1
Aquae destillatae 500,0
M. D. S. Смазывать пораженную кожу

Образуется обильный синий хлопьевидный осадок, а жидкость над осадком становится бесцветной. Ртутный ди-хлорид образует с метиленовым синим нерастворимое ядовитое комплексное соединение.

№ 168. Rp.: Solutionis hydrargyri oxysulfanidi 1:5000—200,0
Zinci sulfatis 0,3
Viridis nitentis 0,03
M. D. S. Примочка

В результате взаимодействия цинка сульфата с бриллиантовым зеленым образуется аморфного вида синий с зеленым оттенком. Жидкость над осадком почти бесцветная с зеленым оттенком. Если цинка сульфат и бриллиантовый зеленый растворить в отдельных порциях раствора оксидианистой ртути и затем эти растворы слить, осадок все равно образуется через несколько часов. Изготавливать такое лекарство нельзя.

Соединения тяжелых металлов обычно инактивируют ферменты, но иногда сами при этом выпадают в осадок:

№ 169. Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,5—100,0
Pepsini 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарства серебра нитрат постепенно через ряд превращений восстанавливается до металлического и выпадает в осадок. Пепсин при этом теряет свою активность. Пропись нерациональна.

Соли галогенов редко дают осадки с соединениями тяжелых металлов. Можно встретить образования осадка хлорида серебра, йодида меди и редко другие случаи:

№ 170. Rp.: Calcii chloridi 6,0
Argenti nitratis 0,2
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

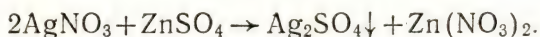
Образуется обильный белый хлопьевидный осадок хлорида серебра, нерастворимый в воде. Лекарство не отпускается.

Случаи образования осадков с сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов описаны нами ранее.

В заключение следует привести несколько примеров, когда осадки образуются при обменных реакциях между солями тяжелых металлов.

№ 171. Rp.: Argenti nitratis 0,1
Zinci sulfatis 0,05
Aquaе destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

В результате реакции между серебра нитратом и цинка сульфатом образуется небольшой кристаллический осадок серебра сульфата:



Осадок может образоваться через некоторое время после приготовления лекарства. Так как глазные капли с кристаллическим осадком отпускать нельзя, лекарство не изготавливается.

№ 172. Rp.: Cupri sulfatis —
Zinci sulfatis aa 2,0
Plumbi acetici 1,0
Aquaе destillatae 100,0
M. D. S. Примочка

При изготовлении лекарства образуется белый кристаллический, хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок сульфата свинца.

Образование осадков соединений щелочноземельных металлов

Из группы соединений щелочноземельных металлов в жидких лекарственных формах чаще выписывают соли кальция, реже — магния. Они могут взаимодействовать с натрия гидрокарбонатом и другими соединениями щелочных металлов, в том числе с бензоатами и салицилатами, с

солями алкалоидов. Другие возможные взаимодействия описаны нами в предыдущих группах. Кроме того, осадки щелочноземельных металлов могут выпадать при обменных реакциях солей этих металлов между собой:

№ 173. Rp.: Natrii bromidi 2,0
Natrii hydrocarbonatis 5,0
Calcii chloridi 6,0
Tincturae Valerianae 10,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарства образуется обильный белый кристаллический, хорошо распределяющийся при взбалтывании осадок кальция карбоната:



Образование именно карбоната кальция, а не гидрокарбоната доказывается обильным выделением углекислоты при изготовлении лекарства. Это лекарство вполне можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Аналогичное взаимодействие наблюдается в следующем лекарстве, приготовленном по прописи:

№ 174. Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 1,0—200,0
Liquoris ammonii anisati
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0
Calcii chloridi 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется осадок кальция карбоната. Можно было бы предполагать образование осадка гидроокиси кальция в результате взаимодействия кальция хлорида и гидроокиси аммония из нашатырно-анисовых капель, но гидроокись кальция образуется в таком малом количестве, всего около 0,1 г, что 200,0 мл воды вполне достаточно для ее растворения (растворимость 1:606). В осадке не будет также оснований алкалоидов из травы термопсиса — они сравнительно хорошо растворимы в воде. Таким образом, все происходящие в лекарстве изменения мало влияют на его терапевтическую ценность и оно может быть отпущено с соответствующими этикетками.

№ 175. Rp.: Magnesii oxydi 8,0
Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii bromidi 2,0
Extracti Belladonnae 0,3
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Пропись приводится в монографии В. М. Сало (1965). В жидких лекарственных формах, содержащих магния окись и натрия гидрокарбонат, сначала образуется гидроокись магния, которая затем вступает во взаимодействие с натрия гидрокарбонатом с образованием осадка основного карбоната магния. Осадок быстро слеживается и его невозможно равномерно распределить при взбалтывании. Для получения равномерной суспензии автор предлагает с согласия врача 20,0 мл воды дистиллированной, входящей в пропись, заменить таким же количеством глицерина и сначала растереть с ним смесь натрия гидрокарбоната с магния окисью. В этом случае лекарство можно отпустить с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

В рецептуре аптек часто встречаются сочетания кальция хлорида с натрия салицилатом и натрия бензоатом. При высоких концентрациях этих солей образуются осадки салицилата или бензоата кальция:

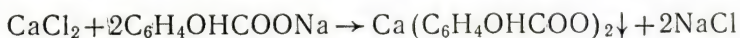
№ 176. Rp.: Calcii chloridi

Natrii salicylatis aa 5,0

Aquae destillatae 180,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате взаимодействия кальция хлорида с натрия салицилатом образуется осадок кальция салицилата:



По реакции образуется 4,9 г кальция салицилата, а растворимость его в воде 1:50. Обычно осадок образуется через некоторое время, особенно если ингредиенты растворялись порознь или раствор готовился с помощью бюреточной системы. Образуются прозрачные бесцветные кристаллы, пристающие ко дну и стенкам склянки. Размер кристаллов 1—3 мм. В изготовлении лекарства следует отказать, так как осадок нельзя равномерно распределить при встряхивании.

Точно такой же осадок образуется в лекарствах, выполненных по следующим прописям:

№ 177. Rp.: Solutions Calcii chloridi 10% 200,0

Natrii salicylatis 10,0

Natrii bromidi 4,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 178. Rp.: Infusi radices Valerianae ex 5,0—200,0

Calcii chloridi 8,0

Amidopyrini 1,0

Natrii salicylatis 6,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Эти прописи можно сделать рациональными, если с согласия врача из них исключить натрия салицилат и отпустить его в виде порошков или таблеток.

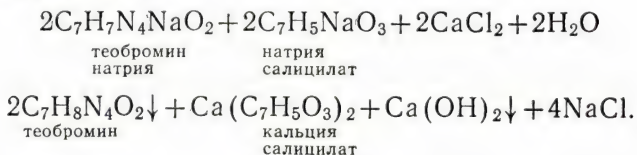
Случаи взаимодействия солей алкалоидов и азотистых оснований с соединениями щелочноземельных металлов разнообразны, в результате выпадают осадки оснований алкалоидов, гидроокиси или малорастворимые соли щелочноземельных металлов.

№ 179. Rp.: Aethacridini lactatis 0,2
Aquae Calcis 200,0
Tincturae Menthae 3,0
M. D. S. Для полоскания рта

В результате взаимодействия гидроокиси кальция с этакридина лактатом образуется основание этакридина, нерастворимое в воде. Осадок кристаллический желто-зеленого цвета, флюоресцирующий, хорошо распределяющийся при взбалтывании. Однако отпускать лекарство не следует, так как больному будет неприятно полоскать рот жидкостью, содержащей осадок.

№ 180. Rp.: Infusi radices Valerianae 6,0—200,0
Calcii chloridi 4,0
Antipyrini 2,0
Themisali 3,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Взаимодействие темисала и кальция проходит по следующей реакции:



Таким образом, готовое лекарство будет содержать в осадке теобромин и гидроокись кальция. В некоторых источниках указывается, что в осадке будет также кальция салицилат. Это неверно, так как растворимость его в воде 1:50, а образуется этой соли кальция всего 1,0 г. Так как в осадке сильнодействующее вещество, лекарство не отпускается:

№ 181. Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% 200,0
Hexamethylentetramini
Natrii bromidi aa 6,0
Codeini phosphatis 0,2
Glucosi 10,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В лекарстве образуется небольшой белый мелкокристаллический осадок кальция фосфата. Так как осадок не ядовит, легко распределяется при взбалтывании, лекарство отпускают с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Образование осадка можно предотвратить, если с согласия врача кодеина фосфат заменить соответствующим количеством кодеина основания.

Подобный осадок образуют соединения магния:

№ 182. Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis 5% 200,0

Codeini phosphatis 0,3

Extracti Belladonnae 0,2

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется небольшой белый осадок магния фосфата. Лекарство отпускается.

Иногда взаимодействие бывает более сложным:

№ 183. Rp.: Solutionis Calcii chloridi 6,0—200,0

Natrii benzoatis 5,0

Codeini phosphatus 0,2

Sirupi simplicis 10,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Выпадает белый кристаллический осадок, состоящий из кальция бензоата (растворимость которого в воде 1:40) и кальция фосфата. Осадок небольшой, хорошо распределяется при взбалтывании, не содержит ядовитых или сильнодействующих веществ, поэтому лекарство по рецепту отпускается с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

В заключение приведем пример, когда соединения щелочноземельных металлов взаимодействуют между собой.

№ 184. Rp.: Calcii chloridi 5,0

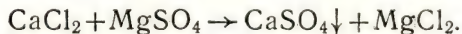
Natrii bromidi 4,0

Magnesii sulfatis 6,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства в результате взаимодействия кальция хлорида с магния сульфатом образуется кальция сульфат, который мало растворим в воде и выпадает в виде белого мелкокристаллического осадка:



Так как при стоянии осадок кальция сульфата слеживается, пропись следует считать нерациональной и лекарство больному не отпускать.

Образование осадков под влиянием кислот

Кислоты и препараты, имеющие кислую реакцию, образуют осадки при взаимодействии с соединениями щелочных металлов, солями алкалоидов пуриновой группы, антибиотиками, препаратами солодкового корня. Случаи выпадения в осадок производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов из их растворимых солей описаны нами ранее. При разборе примеров из этой группы следует помнить, что растворы большинства витаминов имеют кислую реакцию.

При взаимодействии кислот с соединениями щелочных металлов обычно выпадают в осадок другие мало растворимые в воде кислоты:

№ 185. Rp.: Solutionis Natrii benzoatis 2% 100,0
Acidi hydrochloridi diluti 1,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В результате обменной реакции между ингредиентами лекарства выпадает белый кристаллический осадок кислоты бензойной, растворимость которой в воде 1:400. Осадок будет раздражать слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, поэтому в изготовлении лекарства необходимо отказать.

№ 186. Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 0,2—100,0
Natrii benzoatis 2,0
Acidi ascorbinici 1,5
Sirupi simplicis 10,0
M. D. S. По 1 чайной ложке 4 раза в день
ребенку 10 лет

Осадок кислоты бензойной образуется здесь под влиянием кислоты аскорбиновой. Лекарство не отпускается.

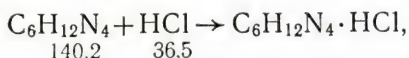
№ 187. Rp.: Natrii salicylatis
Acidi hydrochlorici diluti aa 4,0
Aquae destillatae 180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется обильный белый кристаллический, но хлопьевидный осадок кислоты салициловой, растворимость которой в воде 1:500. Кислота салициловая, так же как и бензойная, раздражает слизистые оболочки, кроме того, осадок при взбалтывании равномерно не распределяется, поэтому лекарство больному не отпускается.

Интересно отметить, что добавление в пропись гексаметилентетрамина делает ее обычно рациональной:

№ 188. Rp.: Solutionis Natrii salicylatis 3,0—200,0
 Hexamethylenetetramini 1,0
 Acidi hydrochlorici diluti 2,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Одна молекула гексаметиленкетрамина может связать одну молекулу соляной кислоты:



а 1,0 г его свяжет

$$X = \frac{36,5 \cdot 1,0}{140,2} = 0,26 \text{ г HCl}$$

или в пересчете на разведенную соляную кислоту 1,0 г гексаметиленкетрамина связывает 3,1 мл ее. Таким образом, осадок кислоты салициловой может образоваться только в том случае, если количество разведенной соляной кислоты будет превышать 3 мл на 1,0 г гексаметиленкетрамина. Наша пропись рациональна, осадка не образуется, так как количество разведенной соляной кислоты всего 2,0 мл.

№ 189. Rp.: Acidi ascorbinici 1,5
 Natrii salicylatis 5,0
 Aquae destillatae 150,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется осадок кислоты салициловой со всеми вытекающими из этого последствиями. Лекарство не отпускается.

№ 190. Rp.: Natrii thiosulfatis
 Acidi hydrochloridi diluti $\overline{\text{aa}}$ 25,0
 Aquae destillatae 200,0
 M. D. S. Наружное

Взаимодействие натрия тиосульфата и соляной кислоты происходит по реакции:



Образуется обильный осадок серы. Частицы осадка сначала высокодисперсны, но быстро укрупняются. Появляется запах сернистого ангидрида. Лекарство нерационально.

Существует метод Демьяновича лечения больных чесоткой, основанный на способности натрия тиосульфата распадаться в кислой среде на серу и сернистый ангидрид, оказывая противопаразитарное действие. В этом случае

натрия тиосульфат и соляная кислота отпускаются отдельно и реакция между ними происходит на коже больных.

№ 191. Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 3% 200,0
Acidi ascorbinici 2,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарства по этой прописи под влиянием кислоты аскорбиновой из натрия тиосульфата выделяется желтый кристаллический осадок серы и появляется запах сернистого ангидрида. Лекарство отпускатся не должно.

Подобное взаимодействие может быть и более сложным, затрагивающим другие ингредиенты лекарства:

№ 192. Rp.: Calcii chloridi 10,0
Natrii bromidi 4,0
Natrii thiosulfatis 6,0
Acidi ascorbinici 1,0
Dimedroli 0,5
Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В приведенной прописи, так же как и в предыдущей, будет выделяться сера и сернистый ангидрид в результате взаимодействия натрия тиосульфата и кислоты аскорбиновой. С 1,0 г аскорбиновой кислоты свяжется примерно 1,5 г натрия тиосульфата. Остальной натрия тиосульфат будет вытеснять в осадок основание димедрола. Для осаждения основания димедрола нужно, чтобы при такой его концентрации рН был выше 8,7, а раствор натрия тиосульфата имеет рН, равный 9,2. Пропись нерациональна и отпускать ее нельзя. С согласия врача пропись можно сделать рациональной, если из нее исключить натрия тиосульфат.

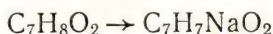
При взаимодействии кислот с солями алкалоидов пуриновой группы выпадают в осадок основания алкалоидов и кислоты (бензойная или салициловая).

№ 193. Rp.: Solutionis Glucosi 10,0—200,0
Natrii bromidi 4,0
Acidi ascorbinici 5,0
Coffeini natrii-benzoatis 2,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кислота аскорбиновая взаимодействует с кофеин-бензоатом натрия, в результате образуются натрия аскорбинат, кофеин и кислота бензойная. Растворимость кофеина в воде 1:80; в 200,0 мл воды его растворится 2,5 г, а образуется только около 0,8 г, так что он будет полностью в ра-

створе. Какое же количество кофеин-бензоата натрия может выписать врач на 200,0 мл воды? Растворимость кислоты бензойной в воде 1:400, следовательно, ее максимальное количество не должно превышать 0,5 г, что соответствует:



$$\begin{array}{cc} 122,1 & 144,1 \\ 0,5 & X \end{array} \quad X = \frac{0,5 \cdot 144,1}{122,1} = 0,59 \text{ натрия бензоата}$$

Натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия содержится 60%, а 0,59 г натрия бензоата будет содержаться в 1,0 г кофеин-бензоата натрия. Таким образом, при 0,5% концентрации кофеин-бензоата натрия и выше кислоты будут вытеснять из него кислоту бензойную. При более низких концентрациях осадка не будет. Кофеин же может выпасть в осадок под действием кислот при его концентрации в лекарстве свыше 3%. В таких высоких дозах кофеин-бензоат натрия выписывают редко.

В готовом лекарстве по этой прописи образуется небольшой белый кристаллический осадок кислоты бензойной. Совершенно оправданно лекарство из аптеки отпущено не было.

№ 194. Rp.: Solutionis Natrii bromidi 10% 30,0
 Solutionis Coffeini-natrii benzoatis 20% 20,0
 Solutionis Thiamini bromidi 5% 10,0
 Acidi ascorbinici 1,5
 M. D. S. По 20 капель 3 раза в день на
 рюмку воды после еды

В этом рецепте выписан в большой дозе кофеин-бензоат натрия (6,7%). При приготовлении лекарства образуется обильный, белый кристаллический осадок, содержащий как бензойную кислоту, так и основание кофеина. Лекарство по рецепту не отпускается.

Более сложное взаимодействие происходит при приготовлении лекарства по прописи:

№ 195. Rp.: Solutionis Acidi hydrochloridi diluti 3% 200,0
 Pepsini 4,0
 Coffeini-natrii benzoatis 2,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
 во время еды

Под влиянием соляной кислоты вытесняется в осадок кислота бензойная, которая может инактивировать пепсин. Пропись нерациональна и не отпускается.

При сочетании кислот с антибиотиками они вытесняют из солей антибиотиков соответствующие кислоты. Этот процесс сопровождается инактивацией антибиотиков:

№ 196. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
Solutionis Acidi ascorbinici 5% 5,0
M. D. S. Глазные капли

Под влиянием кислоты аскорбиновой вытесняется в осадок бензилпенициллиновая кислота, которая быстро инактивируется. Лекарство содержит осадок и в качестве глазных капель отпускаться не должно.

Вообще в тех случаях, когда терапевтическая активность лекарства теряется или снижается, его отпускать нельзя. Выход из положения должны находить совместно врач и фармацевт.

№ 197. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
Solutionis Thiamini bromidi 0,5% 10,0
M. D. S. Глазные капли

Так же как в предыдущей прописи, только под влиянием тиамин бромид (кислая реакция) капли сначала мутнеют, а потом выпадает осадок. Лекарство не отпускается.

Выпадение осадков под влиянием кислот происходит в случае, когда с ними сочетаются натриевые соли метициллина, оксациллина, некоторые антибиотики группы тетрациклина, левомицетина, натрия сукцинат, олеморфоциклина натриевая соль нистатина и натриевая соль леворина.

Интенсивным является сочетание кислот с препаратами солодкового корня. Эти препараты содержат соли глицирризиновой кислоты, хорошо растворимые в воде в то время как сама кислота в воде почти не растворяется и под влиянием других более сильных кислот выпадает в осадок:

№ 198. Rp.: Infusi foliorum Digitalis 1,0—100,0
Decocti radice Glycyrrhizae 100,0
Acidi hydrochlorici diluti 2,0
Tincturae Opii simplicis 3,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства под влиянием соляной кислоты выпадает обильный коричневый хлопьевидный осадок глицирризиновой кислоты. Осадок может содержать соли глицирризиновой кислоты с некоторыми алкалоидами опия. Лекарство отпускать нельзя.

Глава 6. ИЗМЕНЕНИЕ ЦВЕТА ЛЕКАРСТВА

Изменение цвета лекарства может происходить в любых лекарственных формах. Чаще всего изменение цвета происходит в результате процессов окисления — восстановления, реже в результате образования окрашенных продуктов.

Разберем более подробно случаи изменения цвета лекарств, которые происходят под влиянием процессов окисления — восстановления.

№ 199. Rp.: Kalii permanganatis 0,1
Chinini hydrochloridi 0,5
Secalis cornuti 0,3
M. f. pulv D. t. d. № 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

Цвет порошков постепенно меняется с фиолетового на черный, так как калия перманганат, окисляя хинина гидрохлорид и некоторые вещества из спорыньи, сам превращается в двуокись марганца. Порошки в аптеке готовили следующим образом: в ступке тщательно смешивали хинин и спорынью, отдельно растирали калия перманганат и смешивали на бумажке все ингредиенты. Такой способ приготовления не предохраняет лекарственные вещества от взаимодействия, а ухудшает качество лекарства. Продукты окисления неизвестны, возможно ядовиты. В изготовлении лекарства необходимо отказать. В настоящее время сложные рецепты с калия перманганатом встречаются редко.

№ 200. Rp.: Novocaini 0,3
Ephedrini hydrochloridi 0,5
Chloramini B 0,05
Glycerini 6,0
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Капли для носа

Лекарство, приготовленное по этой прописи, через некоторое время изменяет цвет — буреет. Происходит это явление в результате окисления хлорамином Б эфедрина и новокаина. Изменяется терапевтическая активность лекарства, поэтому оно не изготавливается. Пропись можно сделать рациональной, исключив из нее с согласия врача хлорамин Б.

Более глубокие изменения происходят в следующем лекарстве, приготовленном по прописи:

№ 201. Rp.: Aethacridini lactatis
Chloramini B \overline{aa} 0,5
Streptocidi

Norsulfazoli \overline{aa} 1,0
Spiritus aethylici 90% 20,0
M. D. S. Растирание

Лекарство через некоторое время (максимально через 1 ч) сильно буреет. Окислению подвергаются как этакридин, так и сульфаниламидные препараты. Отпускать в таком виде лекарство нельзя, да и после исключения хлораминна Б оно остается нерациональным, так как все ингредиенты мало растворимы в спирте.

№ 202. Rp.: Resorcini
Antipyrini
Natrii hydrocarbonatis \overline{aa} 3,0
Extracti Belladonnae 0,15
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Резорцин, как и другие фенолы, в щелочной среде легко окисляется кислородом воздуха. Цвет лекарства постепенно меняется от красного до фиолетового. Лекарство по рецепту не отпускается, так как продукты окисления резорцина оказывают рвотное действие. Пропись будет рациональной без резорцина.

Аналогичное взаимодействие мы наблюдаем при приготовлении лекарства по прописи:

№ 203. Rp.: Resorcini 1,0
Natrii hydrocarbonatis
Tincturae Strychni \overline{aa} 4,0
Extracti Belladonnae 0,15
Aquae Menthae 180,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Изменение окраски раствора в данном случае происходит медленнее, так как количество резорцина в этой прописи меньше. Кроме того, возникает вопрос, не будут ли здесь выпадать в осадок основания алкалоидов из настойки чилибухи. Растворимость основания стрихнина в воде 1:6400, а содержание его в лекарстве 0,005 г, т. е. соотношение 1:36000. Основание стрихнина остается в растворе. Основание бруцина лучше растворяется в воде (1:1600), поэтому оно тем более не будет выпадать в осадок.

№ 204. Rp.: Resorcini
Acidi salicylici \overline{aa} 1,0
Bismuthi subnitratu 4,0
Talcu
Mentholi 0,5
Spiritus aethylici 70% ad 100,0
M. D. S. Примочка

После приготовления лекарства осадок постепенно буреет. На коже от лекарства образуются бурые, трудно смываемые пятна. В дальнейшем осадок еще больше темнеет, а жидкость над ним приобретает фиолетовую окраску. Под влиянием висмута нитрата основного и талька кислород воздуха окисляет резорцин и кислоту салициловую. В свою очередь эти вещества частично изменяются, что внешне выражается в побурении осадка. Лекарство по рецепту не отпускается.

Процессы окисления резорцина могут происходить не только в жидких лекарствах, но и в порошках и в мазях.

№ 205. Rp.: Resorcini 1,0
Zinci oxydi 4,0
Hydrargyri amidochloridi 3,0
Lanolini
Vasellini aa 15,0,
M. f. ung.
D. S. Мазь

Приготовленная мазь темнеет. Происходит это потому, что резорцин, окисляясь, восстанавливает ртути амидохлорид до металлической. Без резорцина пропись рациональна.

Легко окисляются растворы адреналина, особенно в щелочной среде.

№ 206. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 10% 10,0
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000—2,0
M. D. S. Глазные капли

В щелочной среде, создаваемой сульфацил-натрием, адреналин окисляется кислородом воздуха, лекарство постепенно буреет. Пропись нерациональна, лекарство по ней не отпускается.

№ 207. Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi diluti 15,0
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000—1,0
M. D. S. Капли в нос

Адреналин окисляется перекисью водорода, образуются бурые продукты распада неизвестного состава. Лекарство не отпускается.

Так же легко окисляется кислота аскорбиновая, даже в порошках, так как благодаря наличию диэнольной группы она является сильным восстановителем:

№ 208. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,03
Natrii nitritis 0,02
Acidi ascorbinici 0,1
Sachari 0,3
M. f. p. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день

Порошки постепенно отсыревают, сначала желтеют, а затем приобретают бурую окраску. Нитрит натрия окисляет аскорбиновую кислоту. Порошки больному не отпускаются.

Причину изменения цвета лекарства, приготовленного по следующей ниже прописи, нам установить не удалось.

№ 209. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Natrii bromidi 4,0
Natrii nitritis 2,0
M. D. S. По 1 порошку 3 раза в день

Примерно на другой день или даже раньше микстура начинает темнеть и цвет ее становится темно-красным. Кроме того, кислоты из настоя травы горичвета разрушают натрия нитрит и в лекарстве появляется очень слабый запах окислов азота. Лекарство больному отпускать нельзя. Если с согласия врача исключить из прописи натрия нитрат, она будет рациональной.

Изменение цвета лекарства может происходить за счет образования окрашенных продуктов при взаимодействии с ингредиентами лекарства.

№ 210. Rp.: Solutionis Natrii nitritis 1% 200,0
Antipyrini 4,0
D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Лекарство может окраситься в зеленый или даже изумрудно-зеленый цвет в результате образования нитрозо-антипирина. Лекарство не отпускается.

№ 211. Rp.: Extracti Belladonnae 0,3
Acidi ascorbinici 3,0
Ferri lactatis 9,0
Phthalazoli 6,0
M. f. pil. N. 60
D. S. По 1 пилюле 3 раза в день

При приготовлении пилюль в результате взаимодействия железа лактата и кислоты аскорбиновой образуется железа аскорбинат фиолетового цвета. Терапевтическая активность и действие лекарства не меняются, поэтому пропись следует считать рациональной и лекарство больному можно отпустить, не обращая внимания на изменение окраски пилюль в процессе их приготовления.

№ 212. Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0
Solutionis Plumbi subacetatis 2,0
M. f. ung.
D. S.

При смешении мази калия йодида с раствором основного ацетата свинца она приобретает ярко-желтый цвет в результате образования йодида свинца. Для принятия решения об отпуске этой мази фармацевт должен посоветоваться с врачом, а при его отсутствии с главным врачом лечебного учреждения.

Глава 7. ИЗМЕНЕНИЕ ЗАПАХА ЛЕКАРСТВА И ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ

При изготовлении лекарств наблюдается выделение газов в случаях сочетания с различными компонентами натрия нитрита, солей аммония, карбонатов и гидрокарбонатов, перекиси водорода и в некоторых других. Изменение запаха наблюдается при разрушении хлоралгидрата, гексаметилентетрамина и подобных им веществ.

Наиболее часто наблюдается выделение окислов азота из натрия нитрита под влиянием кислот:

№ 213. Rp.: Natrii nitritis 2,0
Acidi hydrochlorici diluti 5,0
Tincturae Strychni 4,0
Aquae destillatae 20,0
M. D. S. По 20 капель 3 раза в день

Между ингредиентами лекарства происходит следующее взаимодействие:



В результате выделяются красно-бурые пары окислов азота с неприятным запахом. Лекарство окрашивается в светло-желтый цвет. Пропись нерациональна, и лекарство по ней не отпускается.

№ 214. Rp.: Solutionis Natrii bromidi 6,0—200,0
Acidi ascorbinici 5,0
Natrii nitritis 0,6
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кислота аскорбиновая, так же как в предыдущей прописи хлористоводородная, вытесняет из натрия нитрита окислы азота, имеющие характерный неприятный запах. Кроме того, происходит деструкция кислоты аскорбиновой. Если с согласия врача кислоту аскорбиновую исключить из прописи, то остальные ингредиенты будут совместимы.

№ 215. Rp.: Acidi nicotinic 1,0
Natrii nitritis 0,6
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

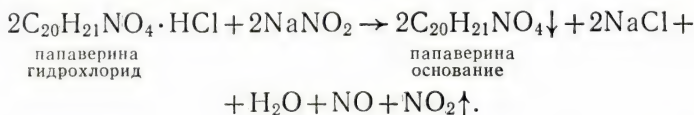
Кислота никотиновая также вытесняет из натрия нитрита окислы азота. Пропись можно сделать рациональной, если нейтрализовать кислоту никотиновую натрия гидрокарбонатом, как это делают в стерильных лекарствах. На 1,0 г кислоты никотиновой нужно брать 0,7 г натрия гидрокарбоната. В связи с этим приведенная ниже пропись будет рациональной:

№ 216. Rp.: Acidi nicotini 1,0
 Natrii nitritis 0,5
 Natrii hydrocarbonatis 0,7
 Aquae destillatae 200,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Натрия нитрит настолько нестойкая соль, что разрушается даже веществами, имеющими слабокислую реакцию. например солями алкалоидов.

№ 217. Rp.: Natrii nitritis 1,0
 Papaverini hydrochloridi 0,5
 Aquae destillatae 200,0
 M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Между ингредиентами лекарства происходит следующее взаимодействие:



Лекарство приобретает неприятный запах окислов азота, кроме того, в осадок выпадает основание папаверина. Это взаимодействие происходит даже в порошках.

№ 218. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
 Natrii nitritis 0,05
 Sachari 0,25
 M. f. p. D. t. d. № 12
 S. По 1 порошку 3 раза в день

Порошки отсыревают, в них проходит взаимодействие между папаверина гидрохлоридом и натрия нитритом. Порошки желтеют и приобретают запах окислов азота.

Более глубокое взаимодействие происходит между морфина гидрохлоридом и натрия нитритом:

№ 219. Rp.: Morphini hydrochloridi 0,15
 Natrii nitritis 0,4
 Aquae destillatae 20,0
 M. D. S. По 10 капель 3 раза в день

В данной прописи образующиеся окислы азота окисляют основание морфина, выпавшее в осадок, до оксидиморфина. Терапевтическая активность лекарства резко снижается и лекарство по рецепту не отпускается.

Под влиянием сильных щелочей из солей аммония может выделяться аммиак:

№ 220. Rp.: Natrii bromidi

Ammonii bromidi \overline{aa} 5,0

Codeini phosphatis 0,15

Themisali 4,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При приготовлении лекарства наблюдается образование осадка теобромина и появление запаха аммиака в результате взаимодействия темисала с аммония бромидом.



темисал



теобромин

Пропись нерациональна и лекарство по ней не отпускается. С согласия врача темисал можно отпустить отдельно в виде порошков, тогда оставшиеся компоненты лекарства будут совместимы:

№ 221. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0

Themisali 4,0

Ammonii bromidi 6,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Так же как в предыдущем лекарстве, здесь выпадает в осадок основание теобромина, растворимость которого в воде 1:1300, и появляется запах аммиака. Выпадению в осадок теобромина способствуют кислоты из настоя травы горичвета. Лекарство не отпускается.

№ 222. Rp.: Infusi radices Valerianae ex 8,0—200,0

Kalii bromidi

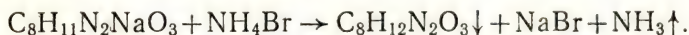
Ammonii bromidi

Amidopyrini

Barbitali-natrii \overline{aa} 2,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием барбитал-натрия из аммония бромида вытесняется аммиак и образуется барбитал, который частично выпадает в осадок.



барбитал-натрий

Лекарство больному не отпускается. Без барбитал-натрия пропись рациональна.

При сочетании перекиси водорода с другими веществами возможно выделение из нее кислорода, иногда бурное:

№ 223. Rp.: Solutio Hydrogenii peroxydi 20,0
Collargoli 0,3
M. D. S. Наружное

Под влиянием колларгола, коллоидного препарата, перекись водорода разлагается на воду и кислород. Лекарство не изготавливается, так как полностью теряется действие перекиси водорода.

№ 224. Rp.: Solutio Hydrogenii peroxydi 5,0
Olei Persicorum 4,0
Vaselini 20,0
M. f. ung. D. S.

Приготовленная по рецепту мазь сильно пенится. Перекись водорода под влиянием жиров разлагается с выделением кислорода. Этим и объясняется вспучивание мази. Более сложное взаимодействие происходит при приготовлении лекарства по рецепту:

№ 225. Rp.: Solutio Hydrogenii peroxydi concentratae 6,0
Resorcini
Natrii tetraboratis aa 2,0
Lanolini
Vaselini aa 15,0
M. f. ung. D. S. Наружное

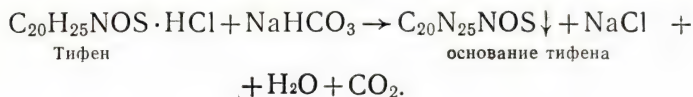
Перекись водорода разрушается в присутствии щелочей (натрия тетраборат), окисляет фенолы (резорцин). Резорцин в свою очередь окисляется в щелочной среде даже кислородом воздуха. В результате пергидроль разлагается с бурным выделением газообразного кислорода и мазь вспучивается подобно бродящему тесту. Резорцин постепенно окисляется и мазь буреет. Пропись нерациональна, мазь больному не отпускается. Исключение из прописи любого одного ингредиента не делает ее рациональной, так как все действующие компоненты несовместимы друг с другом. Как помочь больному, должны решать совместно врач и фармацевт.

Довольно сложные изменения происходят в лекарстве, приготовленном по прописи:

№ 226. Rp.: Infusi radices Valerianae 8,0—200,0
Tipteni 0,5
Codeini phosphatis 0,3
Natrii hydrocarbonatis 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

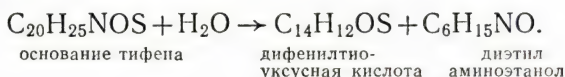
Аналогичная пропись приводится в монографии Г. А. Карпенко и Н. М. Туркевич (1958).

Натрия гидрокарбонат в малой части будет нейтрализоваться кислотами из настоя корня валерианы с выделением углекислоты. Оставшаяся большая часть натрия гидрокарбоната будет вытеснять в осадок основание тифена:

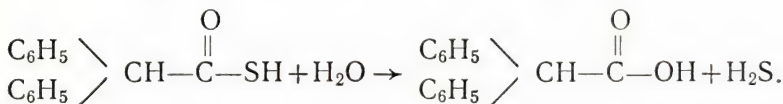


Причем тоже с выделением углекислоты.

В щелочной среде происходит гидролиз тифена, который является β -диэтиламиноэтиловым эфиром дифенилтиоуксусной кислоты:



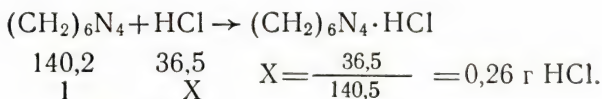
Дифенилтиоуксусная кислота подвергается дальнейшему гидролизу с образованием сероводорода:



Учитывая глубокие изменения, происшедшие в лекарстве, его отпускать нельзя.

Если с согласия врача тифен отпустить отдельно, например в виде таблеток, то пропись можно считать рациональной, так как на нейтрализацию кислот из настоя корня валерианы расходуется всего около 0,07 г натрия гидрокарбоната.

В некоторых прописях возможно разложение уротропина в кислой среде до выделения формальдегида, который ощущается по запаху. Однако следует учесть, что гексаметилентетрамин способен присоединить одну молекулу кислоты без гидролиза и только при избытке кислоты гидролиз будет происходить. Приведем расчет для соляной кислоты:



Таким образом, 1,0 г гексаметиленetetрамина может связать 0,26 г хлористого водорода или 3,1 мл разведенной соляной кислоты. Только при большем количестве соляной кислоты или при нагревании будет происходить гидролиз.

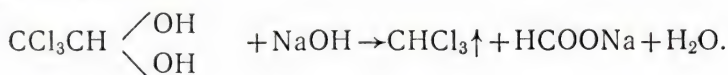
№ 227. Rp.: Hexamethylentetramini 3,0
Acidi hydrochlorici diluti 4,0
Sirupi simplicis 20,0
Aquae destillatae 150,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Пропись рациональна и лекарство отпускается.

№ 228. Rp.: Infusi radices Valerianae ex 8,0—200,0
Acidi ascorbinici 3,0
Hexamethylentetramini 1,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении лекарства по этой прописи гексаметилентетрамин подвергается гидролизу с появлением запаха формальдегида. В этом случае лекарство отпускать нельзя.

В щелочной среде можно наблюдать разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа, которое происходит по реакции:



Хлороформ ощущается по запаху.

№ 229. Rp.: Infusi radices Althaeae 180,0
Chlorali hydrati 6,0
Natrii hydrocarbonatis 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием натрия гидрокарбоната из хлоралгидрата выделяется хлороформ. Лекарство мутнеет и появляется характерный запах, отпускать его нельзя. С согласия врача из прописи можно исключить натрия гидрокарбонат, тогда пропись станет рациональной:

№ 230. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Themisali 5,0
Chlorali hydrati 3,0
M. D. S. По 1 чайной ложке 3 раза в день

Так же как в предыдущем лекарстве, под влиянием щелочной среды темисала происходит выделение хлорофор-

ма из хлоралгидрата. Кроме того, в осадок выпадает теобромин, так как щелочь (NaOH), удерживающая его в растворе, расходуется на взаимодействие с хлоралгидратом. Без темисала лекарство совместимо.

№ 231. Rp.: Chlorali hydrati

Barbitali-natrii aa 2,0

Infusi radices Althaeae

Aquae Menthae aa 60,0

M. D. S. По 1 десертной ложке 2 раза в день

Вследствие щелочной среды, обусловленной барбитал-натрием, последует разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа. Последний ощутим по ясно выраженному запаху. Микстура сначала мутнеет, а на вторые сутки появляются капельки хлороформа. Кроме того, в осадок выпадает постепенно барбитал, растворимость которого в воде 1:170. Без барбитал-натрия пропись рациональна.

Глава 8. ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИЕ БЕЗ ВИДИМЫХ ВНЕШНИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Изменения, протекающие без видимых внешних проявлений, могут возникать в лекарствах, содержащих препараты антибиотиков, сердечных гликозидов, ферментов, витаминов, соли алкалоидов и азотистых оснований. Кроме того, изменения могут возникать в желудочно-кишечном тракте после приема лекарства. Из препаратов антибиотиков чаще всего несовместимые сочетания образует пенициллин, который, пожалуй, чаще всего и сочетается с другими медикаментами. Наибольшая устойчивость пенициллина достигается при pH 7,0. Небольшое уменьшение или увеличение значения pH сильно влияет на степень инактивации антибиотика.

Пенициллин является производным тиазолидина, содержащим очень нестойкое лактамное кольцо, легко подвергающееся гидролизу под действием щелочей, кислот, а также некоторых спиртов, солей тяжелых металлов и ферментов.

Пенициллин довольно устойчив по отношению к окислителям и только такие, как перекись водорода, способны его инактивировать.

В жидких лекарственных формах и мазях пенициллин не следует сочетать с глицерином, нафталаном, резорци-

ном, окисью цинка, витамином В₁, эфедрином, адреналином, йодом и йодидами.

Для примера приводим рецепты. В следующих ниже прописях инактивация препаратов пенициллина происходит под влиянием лекарственных веществ, имеющих кислую реакцию.

№ 232. Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% 10,0
Thiaini bromidi 0,05
Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
M. D. S. Глазные капли

Бензилпенициллина калиевая соль в данном случае инактивируется тиамин-бромидом, растворы которого имеют рН 3,8. Во всех случаях, когда инактивируется какой-либо медикамент, лекарство по рецепту не отпускается, о чем немедленно ставят в известность врача. Совместно врач и фармацевт принимают меры, чтобы обеспечить больного лекарством.

Так же будет инактивироваться пенициллин, только несколько медленнее, в растворах дикаина, которые имеют приблизительно рН 5.

№ 233. Rp. Dicaini 0,05
Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

№ 234. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 300 000 ED
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000—0,5
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Капли для носа

Растворы адреналина имеют приблизительно рН 3,5, а при такой кислотности бензилпенициллина калиевая соль инактивируется.

Инактивация, но более медленная, происходит и в мазях.

№ 235. Rp.: Mentholi 0,2
Phenylii salicylatis 1,0
Benzylpenicillini-kalii 25 000 ED
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000
ggt, XV
Vasellini 10,0
M. f. ung. D. S. Мазь для носа

Случаи сочетания пенициллина со щелочными ингредиентами более редки.

№ 236. Rp.: Solutionis Natrii hydrocarbonatis 3% 180,0
Benzylpenicillini-kalii 200 000 ED
Sirupi simplicis 20,0
M. D. S. По 1 столовой ложке через 2 ч

Под влиянием щелочнореагирующего вещества — натрия гидрокарбоната инактивируется бензилпенициллина калиевая соль.

№ 237. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 300 000 ED
Natrii benzoatis
Liquoris Ammonii anisati aa 4,0
Solutionis Glucosi 10% 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 5 раз в день

Бензилпенициллина калиевая соль инактивируется под влиянием натрия бензоата и гидроокиси аммония из нашатырно-анисовых капель.

Реже встречаются сочетания пенициллина с сильными окислителями, которые его окисляют до образования неактивных продуктов. Таким окислителем может быть перекись водорода.

№ 238. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 500 000 ED
Solutionis Hydrogenii peroxydi dilutae
Spiritus aethylici aa 5,0
M. D. S. Капли ушные

Инактивация бензилпенициллина калиевой соли ускоряется в данном лекарстве спиртом этиловым.

Наконец, наиболее часто в различных лекарственных формах пенициллин инактивируется тяжелыми металлами.

№ 239. Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 3% 20,0
Zinci sulfatis 0,05
Benzylpenicillini-kalii 20 000 ED
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000
gtt. X
M. D. S. Капли для носа

Бензилпенициллина калиевая соль инактивируется в основном солью тяжелого металла — цинка сульфатом. Однако исключение из рецепта этого препарата не делает пропись капель рациональной, так как пенициллин все равно будет инактивироваться кислыми ингредиентами.

№ 240. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 200 000 ED
Ephedrini hydrochloridi 0,2
Streptocidi
Zinci oxydi aa 3,0
M. f. p. subtilis
D. S. Для вдухания в нос

№ 241. Rp.: Benzylpenicillini-kalii 100 000 ED
Cocaini hydrochloridi
Mentholi aa 0,1
Zinci oxydi 0,6

Streptocidi 0,3
Olei vaselini 3,0
Vaselini 10,0
M. f. ung. D. S. Мазь для носа

При приготовлении лекарств по прописям № 241 и 240 бензилпенициллина калиевая соль инактивируется цинка окисью.

Антибиотическая активность стрептомицина снижается в присутствии нуклеиновых кислот, глюкозы, пептона, сыворотки крови, некоторых соединений неорганических и органических кислот.

Водные растворы его наиболее стойки при pH 3—7, а в щелочной среде легко инактивируются. Стрептомицин осаждается алкалоидными реактивами, а также красителями. Для хлористоводородного и хлоркальциевого комплекса стрептомицина следует учитывать несовместимости, свойственные хлоридам, а для серноокислого — свойственные сульфатам. Стрептомицин легко подвергается окислению.

Тетрациклины в основном стабильны и в кислой, и в нейтральной среде и легко разрушаются в щелочной, но окситетрациклин разрушается также и в кислой среде. Тетрациклины образуют нерастворимые или трудно растворимые комплексы с катионами многовалентных металлов, борной кислотой, фосфорной кислотой и ее солями, солями оксикарбоновых кислот и др. Терапевтическое действие при этом значительно снижается.

Хлористоводородные соли тетрациклинов образуют несовместимые сочетания, характерные для хлоридов и солей органических оснований (алкалоиды). Натриевые соли несовместимы вследствие явственно щелочной реакции водных растворов с солями органических оснований, кислотами и солями различных металлов. Тетрациклины легко подвергаются окислению.

Кроме того, антибиотики группы тетрациклина образуют несовместимые сочетания с кислотами аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием, натрия тетраборатом, танином, кальция хлоридом и эфедрином, тиамин бромидом и цинка сульфатом.

Левомецетин хорошо растворим в полярных органических растворителях, плохо растворим (0,44%) в воде и неполярных растворителях. Нейтральные и слабокислые водные растворы весьма устойчивы, их только не следует подвергать автоклавированию, а следует стерилизовать

текучим паром. Левомецетин легко инактивируется при рН больше 9,5. Он легко окисляется. В щелочной среде расщепляется на дихлоруксусную кислоту и практически неактивное основание хлоромецетина.

В препаратах сердечных гликозидов изменения без видимых внешних проявлений происходят под влиянием кислот и щелочей.

№ 242. Rp.: Infusi foliorum Digitalis 0,5—200,0
Acidi hydrochlorici 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием кислоты хлористоводородной в лекарстве происходит гидролиз сердечных гликозидов, содержащихся в настое листьев наперстянки. Уже через несколько часов активность сердечных гликозидов снижается на 50—60%, а через сутки — на 80%.

Более часто гидролиз сердечных гликозидов происходит при сочетании их с препаратами витаминов, имеющих кислую реакцию.

№ 243. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—180,0
Natrii bromidi 6,0
Tincturae Convallariae —
Tincturae Valerianae aa 5,0
Acidi ascorbinici 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 4 раза в день

Под влиянием кислоты аскорбиновой происходит гидролиз сердечных гликозидов из настоя травы горицвета и настойки ландыша.

Щелочнореагируемые препараты гидролизуют сердечные гликозиды в меньшей степени. Через несколько часов после приготовления активность сердечных гликозидов снижается до 30—40%, а через сутки до 60% и в дальнейшем продолжает снижаться. Прописи, в которых сочетаются препараты сердечных гликозидов и щелочнореагирующие препараты, следует считать несовместимыми.

№ 244. Rp.: Infusi foliorum Digitalis 0,5—200,0
Natrii hydrocarbonatis —
Liquoris Ammonii anisati aa 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

№ 245. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0
Liquiris Ammonii anisati —
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0
Elixiri pectoralis 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Сердечные гликозиды в прописях № 244 и 245 инактивируются в основном натрием гидрокарбонатом.

Иногда препараты сердечных гликозидов сочетают с темисалом, объясняя это необходимостью мочегонного действия лекарства, но забывая, что он разрушает сердечные гликозиды. Исправить положение можно, отпустив темисал отдельно в виде порошков или таблеток.

Сердечные гликозады гидролизуются под влиянием натриевых солей, производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов.

№ 246. Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0—200,0

Natrii bromidi 6,0

Barbitali-natrii 3,0

Coffeini-natrii benzoatis 1,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Гидролиз сердечных гликозидов горицвета происходит под влиянием барбитал-натрия. Пропись нерациональна и не отпускается. С согласия врача можно отпустить отдельно барбитал-натрия; остальные ингредиенты прописи совместимы.

В лекарствах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими лекарственными веществами образуют в основном пепсин и панкреатин. Традиционную микстуру пепсина с кислотой хлористоводородной врачи начинают усложнять, добавляя различные настойки (мятную, полынную, красавки и др.), витамины, в основном кислоту аскорбиновую, и некоторые другие лекарственные вещества, снижающие переваривающую способность пепсина. Так, например, в современной рецептуре часто встречаются прописи, подобные следующей ниже:

№ 247. Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2% 200,0

Pepsini 4,0

Acidi ascorbinici 2,0

Tincturae Absinthii 5,0

M. D. S.

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
во время еды

Как показали проведенные нами эксперименты, количество кислоты аскорбиновой, не снижающее переваривающую способность пепсина, должно составлять $\frac{1}{10}$ его. В разбираемой прописи максимальное количество кислоты аскорбиновой может составлять 0,4 г, а так как она выписана в большем количестве, то при приготовлении лекарства по этой прописи будет происходить инактивация пепсина:

№ 248. Rp.: Pepsini 6,0

Codeini phosphatis 0,15

Natrii hydrocarbonatis 2,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
во время еды

Натрия гидрокарбонат полностью инактивирует пепсин.

№ 249. Rp.: Acidi hydrochlorici diluti

Pepsini aa 0,5

Aquae Menthae

Aquae Calcis aa 50,0

M. D. S. По 1 чайной ложке за 5—10 мин до еды

Кислота хлористоводородная нейтрализует половину кальция гидроокиси из 50,0 г известковой воды. Остальное количество кальция гидроокиси будет инактивировать пепсин. С согласия врача нужно исключить из прописи известковую воду.

Полностью инактивирует пепсин без всяких видимых внешних проявлений резорцин. Это взаимодействие пепсина с резорцином будет происходить при изготовлении лекарства по рецепту:

№ 250. Rp.: Acidi hydrochlorici diluti

Pepsini aa 4,0

Resorcini 3,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3—4 раза в
день перед едой

Необходимо связаться с врачом и попросить его исключить из прописи резорцин.

Панкреатин нельзя сочетать с кислотами аскорбиновой, никотиновой и другими, которые его инактивируют.

№ 251. Rp. Acidi hydrochlorici diluti

Pepsini

Pancreatini aa 4,0

Tincturae Absinthii 10,0

Acidi ascorbinici 2,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 столовой ложке 3—4 раза
в день во время еды

При изготовлении лекарства инактивируется панкреатин в кислой среде, под влиянием кислоты аскорбиновой инактивируется пепсин. Пропись нерациональна и лекарство по ней не изготавливается.

Панкреатин инактивируется кислотами, даже в порошках, после их отсыревания.

Лекарственные прописи с витаминами широко выписываются врачами, а это в свою очередь способствует увеличению количества несовместимых прописей, содержащих препараты витаминов.

Часто в подобных прописях изменения протекают без видимых внешних проявлений.

Для жирорастворимых витаминов нужно учитывать их легкую окисляемость кислородом воздуха. Продукты окисления ретинола ацетата токоферола и полиненасыщенных жирных кислот физиологически не активны, активность витамина К при окислении не меняется, а продукты окисления эргокальциферола токсичны.

Витамин В₁ (тиамина хлориды и бромиды) в щелочных и нейтральных растворах легко разрушается, даже в твердых лекарственных формах. Он инактивируется под влиянием окислителей и восстановителей, особенно в щелочной среде.

Рибофлавин в нейтральной среде является слабым окислителем и сильным восстановителем. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается. Комплексное соединение рибофлавина с борной кислотой хорошо растворимо в воде. Масек (1960) указывает, что рибофлавин способствует разрушению тиаминa, но при одновременном присутствии кислоты аскорбиновой этого разложения не происходит.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) необратимо адсорбируется только в таблетках. Несовместим с токоферола ацетатом, кислотами аскорбиновой, фолиевой, никотиновой, окислителями и восстановителями.

Случаи несовместимых сочетаний кислоты аскорбиновой с другими веществами, протекающие без видимых внешних проявлений, уже описаны выше. Подобные сочетания образует и кислота никотиновая.

Встречаются случаи взаимодействия солей алкалоидов и азотистых оснований с другими веществами, которые протекают без видимых изменений. Чаще всего с солями алкалоидов взаимодействуют щелочи и щелочнореагирующие вещества.

№ 252. Rp.: Infusi radicis Valerianae 6,0—200,0

Natrii hydrocarbonatis

Natrii bromidi

Tincturae Belladonnae aa 4,0

M. D. S. По 1 столовой ложке за 30 мин до еды

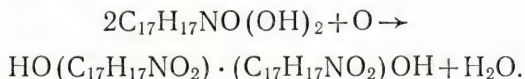
Незначительная часть натрия гидрокарбоната (0,01 г) будет нейтрализоваться кислотами из настоя корня вале-

рианы. Остальной натрия гидрокарбонат способствует гидролизу алкалоидов из настойки красавки, которые являются сложными эфирами. Пропись нерациональна. С согласия врача натрия гидрокарбонат необходимо отпустить отдельно.

№ 253. Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20% 10,0
 Pilocarpini hydrochloridi 0,1
 M. D. S. Глазные капли

В щелочной среде, создаваемой сульфацил-натрием, пилокарпин постепенно превращается в изопилокарпин, физиологическая активность которого в несколько раз меньше. Внешне лекарство не изменится, так как вновь образующиеся вещества растворимы в воде. Врача необходимо обязательно поставить в известность о происходящих в лекарстве изменениях.

Морфин имеет фенольную группу, поэтому он и его соли легко окисляются. В присутствии щелочей морфин окисляется кислородом воздуха с образованием физиологически малоактивного оксидиморфина:



Соли алкалоидов и азотистых оснований в мазях могут превращать ртути окись в сулему, которая обладает раздражающими свойствами.

№ 254. Rp.: Hydrargyri oxydi flavi
 Cocaini hydrochloridi \overline{aa} 0,1
 Acidi borici 0,2
 Vaselini 10,0
 M. f. ung. D. S. Глазная мазь

№ 255. Rp.: Hydrargyri oxydi flavi
 Novocaini \overline{aa} 0,1
 Acidi borici 0,2
 Vaselini 15,0
 M. f. ung. D. S. Глазная мазь

Взаимодействие между ртути окисью и солями новокаина и кокаина происходит медленно по реакции:

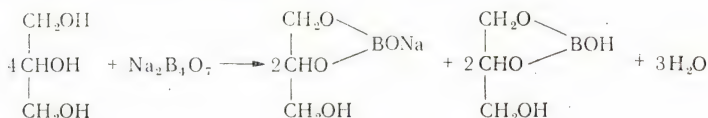


Отпускать лекарство нельзя, так как образующийся ртути дихлорид будет раздражать слизистую оболочку глаза.

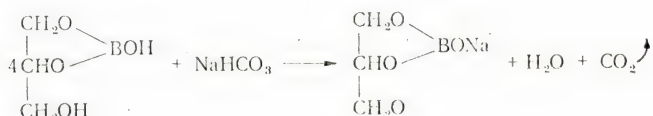
В щелочной среде происходит не только гидролиз солей алкалоидов, являющихся сложными эфирами, но и других препаратов, которые также являются сложными эфирами.

№ 256. Rp.: Natrii hydrocarbonatis
Natrii tetraboratis aa 5,0
Phenylī salicylatis 0,5
Glycerini 5,0
Aquae destillatae 30,0
M. D. S. Капли для носа

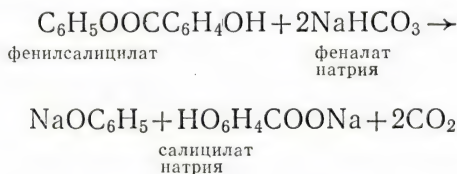
При изготовлении лекарства натрия тетраборат с глицерином образует глицериноборную кислоту:



Она частично нейтрализует натрия гидрокарбонат:



Как показывает стехиометрический расчет, глицериноборная кислота нейтрализует 2,7 г натрия гидрокарбоната. Остальное количество натрия гидрокарбоната (2,3 г) медленно гидролизует фенолсалицилат:



Образуются более ядовитые продукты, поэтому лекарство не отпускается. Для исправления прописи нужно проконсультироваться с врачом, объяснив ему происходящие в лекарстве изменения.

Интересными являются случаи, когда в приготовленном лекарстве изменения не наблюдаются, а взаимодействие

между ингредиентами происходит в желудочно-кишечном тракте.

№ 257. Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1% 200,0
Kalii iodidi 4,0
Natrii nitritis 2,0
Amidopyrini 5,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Лекарство из аптеки было отпущено, а через день больной обратился в аптеку с жалобами на головные боли после приема микстуры. Оказалось, что в слабощелочной среде, создаваемой амидопирином, взаимодействия между ингредиентами не происходит. В кислой среде желудка натрия нитрит окисляется калия йодид с выделением йода:



Судя по относительным молекулярным массам и количеству выписанных ингредиентов, весь калия йодид вступит во взаимодействие. Рассчитаем, сколько йода образуется в желудке при приеме 1 столовой ложки лекарства. Все лекарство содержит 14 столовых ложек. В одной столовой ложке будет содержаться $4,0 : 14 = 0,285$ г калия йодида, из которого образуется:

$$X = \frac{0,285 \cdot 126,9}{166,0} = 0,22 \text{ г йода.}$$

Таким образом, при приеме 1 столовой ложки лекарства мы превышаем дозу йода в 10 раз. Высшая разовая доза раствора йода спиртового 5% составляет 20 капель (ГФХ), что в пересчете на чистый йод составляет 0,02 г. В изготовлении лекарства следует отказать.

В заключение необходимо отметить, что эта группа несовместимостей очень трудна для распознавания и нередко случаи, когда взаимодействия между ингредиентами не замечают ни врач, ни фармацевт. В то же время в современной рецептуре эти случаи имеют тенденцию к росту. И врач, и фармацевт должны быть внимательны в этих случаях и принимать совместные решения об исправлении допущенных ошибок.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Глава 9. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

При введении нескольких лекарственных веществ в организм одновременно или последовательно возникают взаимодействия между их эффектами посредством изменения различных функций организма.

В результате разнонаправленного влияния нескольких веществ на клетки, ткани, органы, функциональные системы и целый организм может отмечаться ослабление желаемого лечебного эффекта вещества или полное отсутствие эффекта. В этом случае принято говорить о фармакологической несовместимости лекарственных веществ друг с другом, которая развивается по антагонистическим (разнонаправленным) физиологическим и биохимическим закономерностям.

Существование антагонистического вида фармакологической несовместимости лекарств друг с другом называют еще другим термином — абсолютная несовместимость. Вполне очевидно, что назначение антагонистически действующих лекарственных средств на живые системы не даст ожидаемого лечебного эффекта. Между тем знание абсолютной несовместимости лекарств может быть с успехом использовано при лечении отравлений (например, введение атропина при отравлении мухоморами и ингибиторами холинэстеразы).

Несовместимость в фармацевтическом отношении может возникнуть между синергистами, т. е. веществами, изменяющими функцию живой системы в одном направлении. Такое нежелательное явление, однако, развивается при применении максимальных доз синергистов и в своей основе имеет превышение предела работоспособности органа или функциональной системы. Например, введение стандартной дозы строфантина на фоне лечения препаратами дигиталиса может вызвать систолическую остановку серд-

ца. При применении малых и умеренных доз синергистов, напротив, возникает благоприятное влияние веществ на организм. В связи с этим такой вид фармакотерапевтической несовместимости относят к группе относительной несовместимости. Зная синергизм веществ между собой и уменьшая их дозы при совместном применении, можно избежать нежелательного и чрезмерного изменения функции органа с развитием последующего торможения или угнетения.

Проблема фармакологической несовместимости лекарственных средств, основанная на развитии в организме антагонистических функциональных отношений, состоит не только в разнонаправленном взаимодействии нескольких веществ с органом исполнителем или разными частями функциональной системы, но она также включает изменение судьбы основного лекарственного вещества в организме под влиянием дополнительно принятых лекарственных средств.

Понятие судьбы лекарственных веществ в организме включает фармакокинетику (всасывание вещества, распределение его в крови и тканях, выделение) и их метаболизм (А. Н. Кудрин, 1975).

Судьба одного лекарственного вещества при приеме его через рот может измениться под влиянием приема другого вещества по физическим и химическим закономерностям взаимодействия. На лекарственное средство может оказать влияние изменение секреторной и двигательной функции системы пищеварения. Поэтому уместно в рассмотрение проблем фармакологической несовместимости включать возможную несовместимость лекарств в желудочно-кишечном тракте в связи с приемом пищи (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1975). Взаимодействие лекарств с пищей, процессами пищеварения, а также друг с другом при приеме через рот является пограничной областью исследований между фармацией и фармакологией.

Фармакологическая несовместимость лекарств, основанная на многих физиологических закономерностях, теперь включается составной частью в обширную область исследований под общим названием взаимодействие лекарств. При взаимодействии лекарственных веществ друг с другом рассматриваются прямые физические и химические взаимодействия, а также большой разряд опосредованных фармакологических взаимодействий, приводящих в конечном счете к несовместимости или синергизму.

Несовместимость лекарственных препаратов может возникнуть при взаимодействии их в желудочно-кишечном канале по трем видам:

1) физическое взаимодействие лекарственных средств друг с другом, а также с составными частями пищи и химауса;

2) химическое взаимодействие лекарственных средств друг с другом, а также с составными частями пищи и химауса;

3) изменение лекарственных веществ под влиянием пищеварительных соков и кишечной флоры.

Указанные механизмы взаимодействия лекарственных средств при приеме их через рот изучают представители клинической фармации с участием фармакологов или физиологов и биохимиков. Представители биологических наук должны проследить, какое влияние оказывают соки пищеварительных желез, слизи и плазматические мембраны клеток эпителия желудочно-кишечного тракта на химические и физические взаимодействия лекарственных средств друг с другом. Может возникнуть такая ситуация, когда в условиях *in vitro* вещества не будут взаимодействовать друг с другом, а в условиях желудочно-кишечного тракта это взаимодействие начнет проявляться. Эту мысль можно выразить по-иному и сказать, что соки пищеварительных желез и эпителий могут являться биологическими катализаторами при взаимодействии нескольких лекарственных веществ друг с другом.

Несовместимость лекарственных веществ может возникнуть при всасывании, выделении и циркуляции их в организме. Такую несовместимость принято называть фармакокинетической.

При взаимодействии лекарственных веществ в организме можно выделить возможное участие нескольких физиологических механизмов:

1) изменение скорости высасывания одного вещества в кровь из места введения его под влиянием других;

2) изменение связывания белками крови и другими составными частями ее (форменные элементы, липиды) одного вещества под влиянием другого. Эти взаимные влияния определяют по изменению количества вещества в цельной крови, плазме и сыворотке крови. При этом следует иметь в виду, что фармакологически активной частью служит свободное количество вещества, находящееся в сыворотке крови, а другие части крови депонируют вещество;

3) изменение распределения вещества в тканях и на специфических рецепторах клеток;

4) изменение скорости выделения вещества под влиянием других веществ.

Для практических целей возможное участие механизмов взаимодействия лекарств может быть определено изменением интегрального (суммарного) показателя — количества вещества в цельной крови, плазме и сыворотке крови. Для научных целей представляет интерес выяснение доли участия каждого механизма и особенно определение концентрации (количества) вещества в ткани. Идеальным было бы определение концентрации вещества в функциональных рецепторах, но для этого пока еще не разработаны методы. Косвенным образом о содержании вещества в рецепторах судить по концентрации его в плазматических мембранах клеток.

Важно знать количество вещества в субклеточных образованиях (ядро, митохондрии, лизосомы и др.) для выявления закономерностей клеточной фармакодинамики и клеточной фармакодинамики вещества и изменений их под влиянием другого вещества.

Фармакокинетика вещества, являясь количественной категорией, влияет на качественную сторону фармакологической реакции. Фармакокинетика может определять три вида состояния; отсутствие реакции, лечебный эффект и токсический эффект. Поэтому рассмотрение фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ между собой представляет обязательную часть при рассмотрении фармакологической несовместимости.

При одновременном назначении лекарств может измениться их метаболизм. Такое влияние называется метаболической несовместимостью.

Несовместимость лекарственных веществ может возникнуть в результате ускорения метаболизма лекарственного вещества под влиянием одновременного или последовательного приема средств, индуцирующих ферменты, метаболические лекарственные вещества.

Индукторными свойствами обладают фенобарбитал, бутадиион, реопирин, алкоголь и др. В этом случае происходит ускорение разрушения лекарственных веществ и как следствие этого уменьшение концентрации вещества в крови и ослабление лечебного эффекта. Метаболическое взаимодействие лекарств обуславливает относительную несовместимость, так как при увеличении дозы ос-

новного лекарственного средства может быть достигнута в плазме крови нужная фармакотерапевтическая концентрация вещества. В практическом отношении это явление более подробно изучено на примере комбинированного применения фенobarбитала с антикоагулянтами.

При одновременном назначении фенobarбитала с антикоагулянтами требовалось применение более высоких доз антикоагулянтов, так как они скорее разрушались в организме. После отмены фенobarбитала наступала кровоточивость ввиду того, что разрушение антикоагулянтов замедлялось и создавались в крови токсические концентрации их. Поэтому применение фенobarбитала с антикоагулянтами является примером метаболической несовместимости. На этом же основании нерационально комбинировать фенobarбитал и другие барбитураты со многими лекарственными веществами, так как концентрация последних в крови снижается в результате их ускоренного разрушения.

Вызывают стимулирование образования ферментов лекарственного метаболизма тестостерон, эстрадиол, амидопирин (пирамидон), бутадиион (фенилбутазон), транквилизатор мепробамат, антидепрессант имипрамин и др. Наибольшая степень стимулирования выработки ферментов лекарственного метаболизма наступает при применении более высоких доз лекарств. Заметное ускорение разрушения лекарственных средств под влиянием стимуляторов выработки микросомальных ферментов наступает уже к 3—5-му дню (Альберт Э., 1971). В связи с этим указанные вещества с другими лекарственными средствами можно принимать кратковременно, а при длительном применении они могут обнаруживать метаболическую несовместимость.

Стимулирование образования ферментов лекарственного метаболизма вызывают некоторые пищевые добавки, хлорированные инсектициды (ДДТ, гексахлоран и др.), полициклические углеводороды (3,4-бензпирен и 3-метилхолантрен). Ограничить или прекратить поступление этих веществ труднее, чем лекарств, но знание подобного явления может помочь объяснить врачу случаи отсутствия эффекта лекарственных средств у лиц, постоянно соприкасающихся с указанными веществами. Однако при этом нужно отчетливо себе представить, что после прекращения назначения индуктора ферментов следует уменьшать дозу основного вещества во избежание накопления в крови высоких концентраций вещества, могущих оказать токсические влияния на ткани и органы.

Второй разряд явлений метаболической несовместимости связан с процессами угнетения выработки микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. В тех случаях, когда в организм вводят вещества, угнетающие выработку ферментов лекарственного метаболизма (четырёххлористый углерод, хлороформ, фторотан и др.), происходит замедление метаболизма лекарственных веществ и, следовательно, повышение концентрации их в плазме крови.

Свойством тормозить разрушение катехоламинов, тирамина, серотонина и иных средств обладают ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, ниламид и др.). Поэтому их не применяют совместно с трициклическими антидепрессантами и не рекомендуют употреблять в пищу сыры, пиво, брагу, печень птиц и другие продукты, содержащие тирамин.

Угнетение выработки ферментов, разрушающих лекарственные средства, производят вещества, тормозящие синтез ДНК и РНК, например антибиотики: пуромицин, актиномицин D, четырёххлористый углерод и др.

При угнетении синтеза ферментов могут быть использованы минимальные дозы лекарств.

Изучение традиционных и новых лекарственных средств по их влиянию на метаболизм лекарств началось недавно, но данные, полученные при этом, обращают внимание на осторожность комбинированного применения лекарственных средств. Эти метаболические закономерности могут помочь объяснить практическому врачу и фармакологу случаи неудачного комбинированного применения некоторых лекарственных средств (Э. Альберт, 1971; В. Петков, 1974; Ж. Хирц, 1975; Adams, Richard, 1975; Rowe William, 1975).

Фармакокинетическая и метаболическая несовместимость лекарств обычно приводит к количественному ослаблению или усилению действия веществ, проявляющемуся в изменении скорости развития фармакотерапевтического эффекта и степени его выраженности.

Резюмируя приведенное выше, следует иметь в виду, что взаимодействие лекарственных средств может начинаться в желудочно-кишечном тракте, затем включать механизмы фармакокинетического и метаболического взаимодействия в крови и органах. Указанные взаимодействия могут изменить фармакологические эффекты лекарств в количественном отношении. Эту группу взаимодействий лекарств друг с другом в практике фармакотерапии можно контролиро-

вать интегральным показателем — определением количества вещества в цельной крови, в плазме и сыворотке крови. Подобные виды аналитических работ и логического обсуждения полученных данных могут выполнять клинические фармацевты совместно с клиническими фармакологами и практическими врачами. После рассмотрения указанных видов несовместимости лекарств следует обсудить и принять во внимание возможность фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарств осуществляется опосредованно через изменение функции специфических медиаторных и гормональных рецепторов клеток, а также благодаря изменению функций тканей, органов, функциональных систем. При фармакодинамическом взаимодействии нескольких лекарственных веществ можно выделить три основных результата:

1) синергизм — усиление фармакологического эффекта, которое в количественном выражении может представлять суммирование эффектов отдельных веществ или потенцирование, при котором конечный эффект становится значительным и превышает сумму эффектов отдельных ингредиентов комбинации;

2) полный антагонизм — ослабление или полное устранение всех эффектов основного вещества другими одновременно или последовательно введенными веществами;

3) частичный (неполный) антагонизм — устранение или ослабление одного или нескольких эффектов основного вещества под влиянием других одновременно или последовательно введенных веществ. Например, при введении болеутоляющего средства морфина наступает урежение дыхания, сердечных сокращений и может возникнуть рвота. Эти нежелательные эффекты морфина устраняются одновременным или последовательным введением атропина без уменьшения основного болеутоляющего эффекта морфина. Таким образом, частичный антагонизм веществ может быть использован в фармакотерапии для устранения нежелательных побочных эффектов основного вещества.

Основной причиной фармакодинамической несовместимости лекарств служит полный антагонизм. Фармакологическая несовместимость при частичном антагонизме и синергизме возникает редко и развивается лишь при превышении стандартных доз. В резуль-

тате такого механизма несовместимости наступают разные проявления начального токсического действия.

Краткое изложение указанных явлений свидетельствует, что собирательный термин фармакологическая несовместимость лекарств включает фармакодинамическую, метаболическую и фармакокинетическую несовместимость лекарств. Вся же обширная область исследования несовместимости лекарств включает рассмотрение участия физических, химических, кинетических, метаболических и разнообразных фармакодинамических механизмов прямого и опосредованного взаимодействия лекарственных веществ друг с другом.

Желание врача применить несколько лекарственных веществ в одной капельной инфузии или в одном шприце ограничивается тем общим обстоятельством, что лекарственные препараты в своем большинстве представляют собой деликатные структуры, могущие довольно легко вступать в химические, физические и биохимические взаимодействия. Поэтому целесообразнее вводить лекарственные вещества в вену на физиологическом растворе (0,9% раствор хлорида натрия).

Наибольшую стойкость лекарственные вещества обнаруживают при растворении их в дистиллированной воде и хранении при 4°С в темном месте. В умеренных количествах такие растворы можно вводить в вену, в мышцу, подкожно.

Законное желание врача применить комбинацию препаратов может осуществиться путем раздельного введения лекарств через некоторые интервалы времени.

Учитывая возможность прямой физико-химической нейтрализации лекарств, целесообразнее пользоваться комбинациями, выпускаемыми промышленностью или апробированными фармацевтами, фармакологами и клинической практикой.

Минуя физико-химическую несовместимость лекарств при прямом их контакте в смеси, врач может встретиться с несовместимостью лекарств в организме. Этот вид несовместимости для краткости называют фармакологической несовместимостью.

Фармакологическая несовместимость одного лекарства с другим может зависеть от изменения судьбы лекарственного вещества в организме и связана с изменением процессов: всасывания, соотношения свободной и связанной формы лекарственного вещества в крови, распределения в

клетках и тканях, выделения. Подобные причины несовместимости лекарств для краткости называют фармакокинетическими несовместимостями.

Несовместимость лекарственных средств в организме включает большое число проблем. В последнее время несовместимость лекарств привлекла к себе внимание в связи с различными осложнениями, встречающимися в фармакотерапии, а также недостаточной эффективностью последней.

В США за 10 лет, с 1960 по 1970 г., было госпитализировано по поводу отрицательных реакций на лекарственные средства 15 млн. человек. Ежегодно экономические потери от отрицательного действия лекарств равнозначны или даже превышают таковые от инфекционных заболеваний (Melton, 1971; Martin, 1973). Значительная часть отрицательных явлений при назначении нескольких медикаментов связана с их прямым и опосредованным взаимодействием.

Настоящее обобщенное и частное изложение составлено на основании большого числа источников.

В последнее время вопросам взаимодействия лекарств посвящен ряд обзорных работ (Таблица фармацевтических несовместимостей, 1973; Я. Б. Максимович; 1971—1974; К. Н. Наджимутдинов, И. К. Камилов, 1973; Лекарственная болезнь, 1973; И. Г. Лаврецкий, 1974; В. П. Сергеев, Т. В. Чернобровкина, 1975; В. Петков, 1974; Viars Seebacher, 1973; Philip, Hansten, 1973; Martin, 1973; Yesair, Bullock, Coffey, 1973; Raisfeld, 1973; Flouvat, 1974; O' Reilly, 1974; Cooper, Peter, 1974; Lemoine, 1974; Titus Elwood, 1975; Adams Richard, 1975; Miller, 1975).

Глава 10. СУДЬБА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Судьба лекарственных веществ в организме складывается из многих явлений, а именно: возможного изменения молекул вещества в месте введения; всасывания вещества в кровь из места введения; распределения вещества в крови, тканях и органах; метаболизма вещества в тканях; выделения вещества и его метаболитов из организма. На длинном пути следования лекарственного вещества из места его введения до места действия в органе лекарство подсте-

регают разнообразные взаимодействия с составными частями крови и ферментами его метаболизма в тканях.

Многие лекарственные вещества претерпевают изменения под влиянием составных частей пищи и пищеварительных соков (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1975). Такие лекарственные средства вводят натошак или в прямую кишку в виде различных ректальных лекарственных форм (растворы с крахмальной слизью, суспензии, суппозитории, мази, капсулы; рис. 3).

При парентеральном введении лекарств (подкожно, внутримышечно, внутривенно) молекулы веществ в месте контакта с тканями, как правило, не изменяются. Но эти пути введения лекарств следует использовать лишь в случаях оказания скорой помощи и тогда, когда лекарство нельзя ввести другими путями, а также в случае введения пролонгированных препаратов. Стремление к более редкому парентеральному введению лекарств диктуется необходимостью оградить организм от попадания чужеродных веществ, способствующих развитию аллергических реакций, а иногда и инфекционных процессов.

В чистом виде лекарственное вещество поступает в кровь тогда, когда оно проходит естественные физиологические фильтры: слизистую оболочку желудочно-кишечного канала (первый фильтр), печень (второй фильтр). Поэтому энтеральное введение лекарств является наиболее физиологичным.

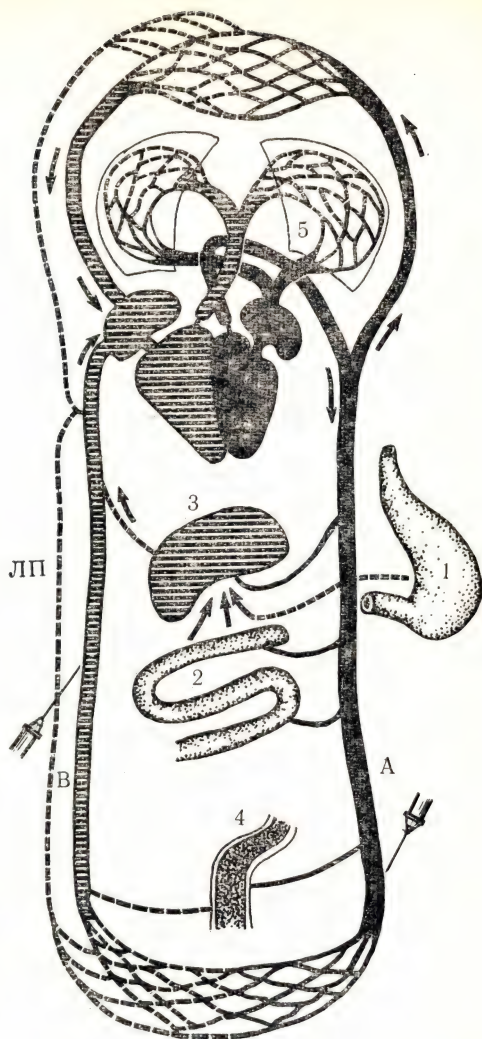
Для организма имеет существенное значение процесс всасывания лекарств в кровь из места их введения. Обычно лекарственные вещества, растворимые в воде, или в жирах, или в том и другом растворителе, всасываются в кровь из любых мест введения (лишь через кожу всасываются незначительные количества некоторых веществ). Содействует всасыванию веществ и распределению их в органах лучшее кровообращение. При плохом кровообращении вещества поступают в общий кровоток медленно (Wilkinson, 1975). Поэтому при застойных явлениях в кишечнике и печени рациональнее вводить лекарственные вещества сублингвально (под язык и не проглатывать) или в прямую кишку.

Лекарственные вещества, поступившие в кровь, связываются с белками крови (главным образом с альбуминами), липопroteидами, форменными элементами крови и находятся в растворенном состоянии. Растворенная часть лекарственных веществ является активной и проникает в

Рис. 3. Пути поступления лекарств в кровь.

1 — желудок; 2 — тонкий кишечник; 3 — печень; 4 — прямая кишка; 5 — легкие; А — артерии; В — вены; Л. П. — лимфатический проток. Стрелки указывают путь движения медикаментов.

Лекарственные вещества, принятые через рот, всасываются из желудка (1) и кишечника (2) в кровь и на своем пути проходят два биологических фильтра: слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (1, 2) и печень (3). Вещества, введенные в прямую кишку (4), проходят один биологический фильтр — слизистую оболочку прямой кишки. Вещества, введенные в вену (В) и артерии (А), биологические фильтры минуют и поступают сразу в общее кровообращение.



клетки и ткани организма. Связанная форма лекарственного вещества является своеобразным депо и, отщепляясь от белков, переходит в сыворотку на место ушедших в ткани молекул. В связи с такими закономерностями поведения лекарственных веществ в крови целесообразно определить концентрацию вещества в сыворотке крови, плазме и цельной крови.

При гипопроteinемии и потере крови можно назначать меньшие дозы лекарств. При этом активной формы лекарственного вещества будет достаточно для фармакотерапевтического эффекта.

Явление связывания лекарственных веществ с альбуминами имеет и тот смысл, что при дополнительном введении в организм других лекарственных веществ происходит вытеснение их и, таким образом, может создаваться повышенная концентрация в крови активной формы ранее принятых лекарственных средств. Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) вытесняет из соединения с альбумином антикоагулянты, что приводит к увеличению их концентрации в сыворотке крови и вызывает кровотечения. Однако практически опасность такого рода возникает чаще при приеме максимальных доз лекарственных веществ и при курсовом назначении их.

Выделение лекарственных веществ из организма начинается сразу же после поступления их в кровь. На скорость выделения веществ влияют количество крови, проходящее через почки, и рН мочи. При щелочной моче легче выводятся из организма вещества, имеющие свойства слабых кислот, например: салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды и др. Поэтому при растительной пище и приеме щелочей (натрия бикарбонат, минеральные воды и другие антациды) они будут скорее выводиться из организма.

Алкалоиды и вещества с основными свойствами будут скорее проходить через кровь и выводиться почками при кислой моче, например: хинин, папаверин, кофеин, фенамин и большинство других лекарств. Так как почки являются основным органом выделения лекарственных веществ и продуктов их превращения в организме, то в случае недостаточной выделительной способности почек можно создать оптимальную фармакотерапевтическую концентрацию вещества в крови, назначая меньшие, чем обычно, дозы лекарственных препаратов. Напротив, при повышенном диурезе можно ввести дозу лекарственного препарата, несколько превышающую обычную среднюю дозу.

Лекарственные вещества выделяются из крови с желчью и с соками пищеварительных желез, но они затем опять всасываются в желудке и кишечнике обратно в кровь. Часть лекарственных веществ, выделившихся с желчью, удаляется из организма с калом.

Многие лекарственные вещества выделяются с молоком, например: ацетилсалициловая кислота (аспирин), этило-

вый спирт и фенолфталеин, барбитураты, пикотин, кофеин, морфин и др.— в достаточных количествах для действия на грудного ребенка.

Лекарственные вещества, находящиеся в крови, проникают через эндотелий капилляров в ткани и органы. В практическом отношении весьма важно то обстоятельство, что вещества с относительной молекулярной массой до 1000 (таких большинство) проникают через плацентарный барьер в плод. Через организм быстро поступают от матери к плоду этиловый спирт, антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты, наркотические, психотропные и иные вещества. В связи с этим следует воздерживаться от назначения лекарств беременным женщинам или в крайнем случае назначать их в меньших дозах и по возможности кратко-временно.

Через плацентарный и гемато-энцефалический барьеры не проникают соединения с четвертичным атомом азота (ганглиоблокаторы, миорелаксанты скелетной мускулатуры и др.), но таких лекарств сравнительно немного. Через тканевые барьеры проникают, как правило, лекарственные вещества, растворимые в липопротеидах и имеющие малую степень ионизации.

Обширный круг проблем, связанный с всасыванием лекарственных веществ, взаимодействием их с составными частями крови, а также проникновением их в ткани и распределением веществ по органам и выделением их, составляет предмет фармакокинетики, изучающей судьбу лекарственных веществ в организме. Раньше фармакокинетикой занималась фармакология, а теперь ею начала заниматься клиническая фармация.

Метаболизм лекарственных веществ в организме

Превращение молекул лекарственных веществ в организме начали широко изучать сравнительно недавно. Поэтому вполне естественно для обозначения этого явления стали употреблять различные термины. Термин метаболизм (от греч. *metabolé* — превращение, переход от одного состояния в другое, перемена) давно и широко применяется в биологии для обозначения превращения веществ в процессе их обмена в живом организме, осуществляемом при помощи различных ферментных и химических взаимодействий. Все вещества, в том числе и лекарственные, вводимые любыми

путями в организм, подвергаются в нем метаболизму, представляющему универсальное явление живой природы.

В последнее время для обозначения явлений метаболизма лекарственных веществ в живом организме стали применять термин биотрансформация. По нашему мнению, употребление этого термина не дает преимуществ перед общепринятым термином — метаболизм лекарственных веществ.

Продукты превращения лекарственных веществ, введенных в организм, называются метаболитами. Они могут быть более активными в фармакологическом или токсикологическом отношении или, как это чаще бывает, обладать меньшей активностью или совсем терять ее.

Метаболизм лекарственных веществ является обширной областью исследований, находящейся в компетенции экспериментальной и клинической фармакологии, а также клинической фармации.

Все лекарственные средства подвергаются метаболизму с помощью ферментов и химических реакций. Лекарственные вещества, такие, как гормоны, витамины, моноамины (серотонин, гистамин, ацетилхолин, тирамин, дофамин, норадреналин, адреналин), аминокислоты, сахара, жирные кислоты, гетероциклические основания (аденин, гуанин, цитозин, урацил), нуклеозиды, простагландины и другие препараты, являются субстратами нормального промежуточного обмена и вступают в метаболизм со специфическими ферментными системами, обеспечивающими жизнь тканей и деятельность организма.

Чужеродные для организма вещества вступают в метаболизм главным образом в микросомах и эндоплазматическом ретикулуме клеток с участием неспецифических оксидаз, трансфераз и других ферментов лекарственного метаболизма.

Большинство лекарственных веществ синтетического происхождения, многие лекарственные вещества растительного происхождения, а также некоторые вещества минерального происхождения являются для организма чужеродными. В зарубежной литературе чужеродные человеку и животным вещества получили название ксенобиотиков (от греч. *xenos* — чужой, *bios* — жизнь). Многочисленные ксенобиотики, поступающие в организм с пищей, водой, воздухом, очень разнообразны по своему строению и биологическому действию. В разряд ксенобиотиков, помимо многих

лекарственных средств, также входят средства, применяемые для защиты растений, инсектициды, отходы промышленных предприятий и другие продукты химии различного назначения. В разряд ксенобиотиков входят и пищевые добавки, красящие вещества, вкусовые средства, консерванты, косметические составы. Поэтому при постоянно изменяющихся окружающих условиях жизни и работы в организм человека всегда поступают разнообразные посторонние вещества, которые могут стимулировать или угнетать систему метаболизма лекарств.

Наиболее активный метаболизм лекарственных и чужеродных веществ происходит в печени с помощью разнообразных процессов превращения молекул, которые, как правило, направлены на образование менее токсичных и более растворимых в воде веществ, что облегчает последующее выделение их из организма через почки.

Чужеродные вещества, растворимые в липидах (хлорорганические пестициды и др.), медленно выводятся из организма и трудно вступают в метаболизм. Вследствие этого они накапливаются в организме. Чужеродные вещества из группы металлов (ртуть, кадмий, рубидий, свинец, серебро и др.) и металлоидов (мышьяк), вступающие в прочную ковалентную химическую связь с белком, глютационом и другими молекулами тканей, также длительно задерживаются в организме. Для выведения металлов и металлоидов из организма необходимо принятие антидотов (унитиол, комплексоны), вступающих с ними в более прочную связь, чем биорганические молекулы.

Метаболизм некоторых лекарственных средств и других ксенобиотиков, принятых через рот, происходит в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Например, в ацетилировании сульфаниламидных препаратов участвует слизистая оболочка кишечника.

Вещества, всосавшись из желудка и кишечника в кровь, затем поступают в печень и в ее клетках претерпевают изменения. В клетках тканей других органов также происходит метаболизм чужеродных веществ, но с меньшей интенсивностью, чем в печени.

Лекарственные вещества, введенные ректально и парентерально, также частично поступают в печень, где и происходит их метаболизм. Однако эти вещества в меньшем количестве поступают в печень, чем при приеме через рот, и в силу этого обстоятельства они медленнее разрушаются в печени.

Метаболизм лекарственных веществ происходит в микросомах, гладкой эндоплазматической сети, митохондриях и лизосомах клеток печени и других тканях с помощью неспецифических окислительных ферментов (НАДФ, флавопротеин, цитохром Р-450 и др.) в присутствии кислорода. Помимо окисления, происходят самые разнообразные превращения лекарственных веществ: восстановление, гидролиз, перенос радикалов, разрыв кольцевых структур, включение новых элементов в молекулу. При этом метаболиты легче растворяются в воде и скорее выводятся почками. Превращение лекарственных веществ происходит и путем синтеза их с глюкуроновой или серной кислотами, аминокислотами, глютамином и другими веществами под влиянием микросомальных ферментов (табл. 4). Такой путь метаболизма называют конъюгацией (от *conjugatio* — соединение), а продукты синтеза — конъюгантами. Продукты такого конъюгирования более растворимы в воде и легче выводятся из организма. У человека этим путем метаболизируются салицилаты, алкалоиды опиума, барбитураты, амидопирин, глюкокортикоидные препараты, эстрогены, прогестерон и др. В реакцию конъюгации вступают также метаболиты лекарственных веществ.

Имеются немногочисленные лекарственные вещества, которые не изменяются в организме и легко выделяются в неизмененном виде, например: барбитал, диэтиловый эфир, закись азота и другие ингаляционные наркотические средства. ДДТ и другие хлорированные углеводородные инсектициды метаболизму не подвергаются, но откладываются в липопротеидных мембранах клеток. Они удаляются из организма с трудом.

Удивительное свойство клеток печени состоит в том, что в них отчетливо развит механизм индуцирования или образования ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества под влиянием самих медикаментов, проходящих с током крови через печень.

В печень постоянно поступают из кишечника различные вещества, в процессе эволюции ее клетки выработали свойство быстрого производства ферментов, метаболизирующих ксенобиотики. Такие лекарственные средства, как бутадиион, барбитураты, трициклические андидепрессанты и другие, и такие токсические вещества, как хлорсодержащие и другие растворимые в липидах вещества, ускоряют метаболизм лекарственных веществ путем образования ферментов в микросомах клеток печени. С течением времени поступ-

**Лекарственные и эндогенные вещества, обезвреживающиеся
в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой**

Лекарства	Эндогенные вещества
1. Противомикробные средства Хлорамфеникол Сульфаниламиды ПАСК Новобиоцин	1. Билирубин 2. Гормоны Эстрогены Гестагены Андрогены
2. Седативные и гипотензивные средства Барбитураты Хлоралгидрат	Кортикостероиды Трийодтиронин
3. Жаропонижающие и анальгезирующие средства Препараты опия (морфин, кодеин) Ацетанилид Фенацетин Парацетамол	3. Биогенные амины Адреналин Серотонин
4. Витаминные препараты Аналоги витамина К (дериваты нафтогидрохинона) Никотиновая кислота	4. Другие вещества Холестерин Некоторые аминокислоты
5. Другие средства Парааминобензойная кислота Ментол Камфора Крезол Резорцин Фенолфталеин	

ления веществ активность ферментов увеличивается. Поэтому в последующие дни введения лекарственных веществ в организм метаболитов образуется больше, чем в первые дни приема лекарств.

На скорость метаболизма лекарственных веществ влияют возраст, патологические состояния, наследственность, одновременно вводимые лекарственные вещества и многие другие факторы.

У эмбриона и новорожденного ферментные системы обезвреживания лекарственных средств функционируют слабо, так как клетки печени вырабатывают малое количество ферментов. При поражении печеночной паренхимы различными патологическими процессами обезвреживание

лекарственных и иных веществ замедляется. Введение барбитуратов, бутадiona и других индукторов ферментов ускоряет разрушение лекарственных средств, уменьшая их концентрацию в крови и тем самым снижая их терапевтическую эффективность.

Введенные в организм лекарственные вещества, подвергаясь метаболизму, могут увеличить свою фармакологическую активность. Давно известно, что молекула гексаметилентетрамина (уротропин) не обладает антибактериальной активностью, но в кислой среде она расщепляется, выделяя формальдегид, который оказывает присущее ему антибактериальное действие. Растительные слабительные, содержащие антраценгликозиды, увеличивают свою активность после отщепления от них агликонов в кишечнике. Новарсенол и миарсенол превращаются в тканях в арсеноксид, который обладает более сильным спирохетоцидным эффектом. Недавно стало известно, что кодеин в организме активизируется, превращается в морфин. Большинство молекул лекарственных веществ в организме подвергается разрушению (деградации), что приводит к уменьшению их специфической фармакологической активности или к полной утрате ее. Образовавшиеся метаболиты лекарственных веществ выделяются из организма в неизменном виде или в виде конъюгатов. Например, ацетилсалициловая кислота в печени подвергается гидролизу, а образовавшаяся из нее салициловая кислота конъюгирует с глюкуроновой или серной кислотой, покидая организм в таком виде.

Практическая значимость учения о метаболизме лекарственных веществ сводится к тому, что при снижении функциональной активности печени лекарственные вещества разрушаются в ней с меньшей скоростью и поэтому их можно назначать в уменьшенных дозах. Вещества, индуцирующие образование микросомальных ферментов (фенобарбитал, бутадion и др.), нерационально комбинировать с другими лекарственными средствами, так как происходит ускорение метаболизма последних и снижение их концентрации в крови. Повышенная активность микросомальных ферментов лекарственного метаболизма является одной из причин толерантности организма к лекарственному средству. Для уменьшения ее необходимы перерывы при назначении лекарственных средств. При этом следует иметь в виду, что перерывы в назначении средств определяются свойствами вещества, видом фармакотерапии, состоянием организма и характером заболевания.

Взаимодействие лекарственных веществ с пищей и пищеварительными соками

Первейшая задача врача сводится к тому, чтобы уберечь лекарственные средства от их возможного разрушения и видоизменения в желудке и кишечнике при приеме их через рот.

Не исключено, что многие лекарственные препараты самого различного строения и происхождения могут взаимодействовать со множеством веществ, находящихся в желудочно-кишечном тракте после еды. Отсюда крайне важно знать, каким изменениям подвергаются лекарственные препараты при энтеральном введении под влиянием самой пищи, пищеварительных соков и процессов пищеварения, и, наконец, иметь представление о влиянии составных частей пищи на всасывание лекарственных веществ в кровь.

При поступлении лекарственного препарата в желудок он в первую очередь вступает в сложное взаимодействие с муцином, который выделяется в наибольшем количестве после принятия пищи. Муцин выстилает тонкой, высоковязкой пленкой поверхность слизистой оболочки желудка и кишечника и является серьезным препятствием для всасывания многих лекарственных веществ. Так, стрептомицин, дигидрострептомицин и многие антихолинергические средства образуют с муцином плохо всасывающиеся комплексы. В таком случае лекарственные препараты вводят до еды за 30 мин или парентерально (рис. 4).

В желудке препараты тетрациклинового ряда образуют с кальцием пищи нерастворимые комплексы. Многие алкалоиды и азотсодержащие синтетические вещества, обладающие свойствами оснований, образуют с танином трудно растворимые соединения. Лекарственные препараты, содержащие серу, при взаимодействии с железом или другими катионами тяжелых металлов, находящимися в пище, образуют нерастворимые осадки.

Кальция хлорид и другие препараты кальция, будучи принятыми после еды, могут соединяться в желудке со щавелевой, уксусной, угольной кислотами, а в кишечнике с жирными кислотами и превращаться в нерастворимые или очень плохо растворимые осадки, которые затем выводятся с калом. Поэтому обычно выписываемый 10% раствор хлорида кальция и дозируемый в количестве одной столовой ложки следует растворить в $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды и выпить

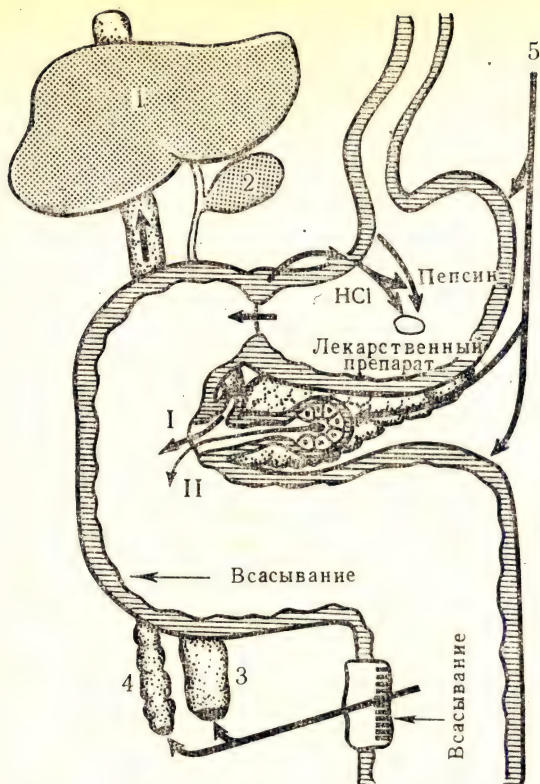


Рис. 4. Взаимодействие лекарств с пищей и пищеварительными соками.

I — выход желчи в кишечник; II — выход сока поджелудочной железы в кишечник. Стрелками обозначено движение пищеварительных соков и лекарственных веществ (объяснение в тексте).

до еды за 30 мин. Растворение хлорида кальция необходимо с целью уменьшения местного раздражающего действия.

Самое разнообразное влияние оказывают на структуру лекарственного препарата pH среды желудка и кишечника, а также ферменты пищеварительных соков. Например, в желудке под влиянием соляной кислоты гексаметилентетрамин (уротропин) распадается полностью на свои составные части — формалин и аммиак; эритромицин частично инактивируется кислотой желудочного сока. Препараты

ландыша и строфанта полностью теряют или значительно снижают свою активность в процессе пищеварения.

На лекарственные вещества существенное влияние могут оказать желчные кислоты и их соли. Желчь повышает растворимость ряда жирорастворимых лекарственных препаратов и в то же время способна образовывать трудно растворимые и не всасывающиеся комплексы с такими антибиотиками, как неомицин, нистатин и полимиксин.

При гидролизе фенилсалицилата в щелочной среде кишечника выделяется фенол, который в присутствии липидов пищи слабее действует на бактерии, так как задерживается в липидах и поэтому в меньших количествах проникает в оболочку бактериальной клетки. Для того чтобы избежать нежелательного взаимодействия лекарств с пищей, многие из них рациональнее принимать до еды за 20—30 мин в форме растворов, суспензий или порошков. Обычные таблетки целесообразно измельчить, смешать с водой и принять в таком виде. При этом увеличивается растворимость и ускоряется всасывание.

Влияние пищи и пищеварения на всасывание лекарственных веществ

Скорость и полнота всасывания лекарственных веществ в кровь из желудочно-кишечного тракта являются интегральными показателями сохранности вещества в нем и его физиологической доступности. Подготовка к приему пищи, сам прием ее и последующее присутствие в желудочно-кишечном тракте составных частей запускает все мощные многоступенчатые нервные и гуморальные механизмы пищеварения с выделением активных пищеварительных соков. Кислая среда желудка и щелочная среда кишечника, достигающие своего максимума после приема пищи, оказывают влияние на степень ионизации лекарств и могут изменить их стабильность. Пища в свою очередь обуславливает время прохождения лекарств по кишечнику и влияет на скорость их всасывания в кровь. Определенную роль в растворении и всасывании лекарств также играют такие факторы, как состав и температура пищи, величина моторной деятельности кишечника и его кровоснабжение.

Задерживают всасывание многих лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта в кровь сахара, аминокислоты, жирные кислоты, глицерин, стерины, фитосте-

рины, ионы металлов и другие составные части пищи (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1975).

Пища замедляет всасывание пенициллина, бензилпенициллина, феноксibenзилпенициллина, нафциллина, оксациллина, ампициллина, эритромицина, триацетилолеандомицина, линкомицина. Молочная пища ограничивает всасывание антибиотиков тетрациклинового ряда и приводит к значительному снижению уровня антибиотиков в крови вследствие образования невсасывающегося комплекса казеината кальция с тетрациклинами. Ионы кальция также в определенной мере связывают производные тетрациклина и ограничивают их всасывание, например, диметилхлортетрациклина связывается 74,5%, а тетрациклина и метациклина — 39,5%. Ухудшение всасывания тетрациклинов наступает при сопутствующем приеме пищи, богатой солями железа. Поэтому необходимо воздержаться от одновременного приема препаратов железа и антибиотиков тетрациклинового ряда (Pierpaoli, 1972). Увеличение кислотности в желудке, наступающее после еды, приводит к частичной инаktivации эритромицина. После еды замедляется всасывание сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты и ее производных. Если перед приемом лекарства поест, то уровень ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в крови человека при пероральном введении снизится на 50% по сравнению с введением препарата натощак.

Нередко лекарство смешивают с различными соками и напитками в попытке замаскировать неприятный вкус или помочь их введению через рот. Это относится в первую очередь к детям и старикам. При подслащивании лекарств вишневым, смородиновым и др. ягодными сиропами резко замедляется всасывание хлорида кальция, амидопирина, тетрациклинов, изониазида.

Большинство фруктовых и овощных соков содержат органические кислоты, поэтому неустойчивые к кислотам антибиотики, такие, как эритромицин (основание), препараты пенициллина и многие другие лекарственные средства не рекомендуется запивать кислыми соками. Рассмотрение явлений взаимодействия лекарств с пищей и пищеварительными соками позволяет сделать общие рекомендации о времени приема лекарств.

На современном этапе фармакотерапии можно считать оправданным и рациональным соблюдение правила о том, что большинство лекарственных средств, предназначенных для резорбтивного действия, рационально назначать нато-

шак, т. е. примерно за 30 мин до еды (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1975б).

При этом будет исключаться возможное взаимодействие лекарственных средств с многочисленными и на практике трудно учитываемыми и меняющимися составными частями пищи. Назначение лекарств натощак также исключает или значительно ограничивает отрицательное воздействие на них пищеварительных соков. Одновременно с этим будет исключаться задерживающее влияние пищи на всасывание лекарственных веществ в кровь из желудочно-кишечного тракта. Прием лекарств натощак не только устраняет нежелательное действие пищи и процессов пищеварения на них, но и обеспечивает оптимальные условия доступности лекарственных веществ для организма, т. е. всасывания их в кровь.

Вполне естественно, что из этого правила могут быть исключения.

Средства, предназначенные для повышения аппетита, рациональнее назначать перед едой и на некоторое время задержать их во рту, чтобы обеспечить наиболее длительное возбуждение вкусовых нервов. Это целесообразно сделать для более эффективного рефлекторного возбуждения пищевого центра, который запускает к деятельности пищеварительные железы.

При недостаточности желудочной секреции (ахилия, гипоацидитас) средства заместительной терапии (соляная кислота, желудочный сок, ацидинпепсин) целесообразнее назначать во время еды.

При недостаточности секреторной функции поджелудочной железы и кишечного пищеварения средства заместительной терапии (панкреатин, энтерокиназа и др.) рациональнее назначать до еды за 5—10 мин, чтобы они поступили в двенадцатиперстную кишку, раньше пищи и встретили ее в тонком кишечнике, где они активны для действия на химус.

Желчегонные средства назначать до еды за 5—10 мин с тем расчетом, чтобы они поступали в двенадцатиперстную кишку раньше пищи, подготовив тем самым к деятельности аппарат желчеотделения. При назначении желчегонных средств после еды происходит перемешивание их с пищей, что вызывает снижение концентрации их и уменьшает вероятность возникновения желчегонного эффекта.

После еды рационально назначать препараты, нерастворимые в воде и растворимые в жирах (гризеофульвин,

жирорастворимые витамины), а также препараты минерального происхождения: соли калия, брома, натрия, восстановленное железо (ионизированные соли железа — натошак). После еды можно назначать ряд препаратов, в отношении которых доподлинно известно, что они являются стойкими в кислой среде желудка, желчи, соке поджелудочной железы, а также не разрушаются составными частями пищи. Однако такие исследования о взаимодействии лекарств с пищей и пищеварительными соками только лишь теперь стали появляться в печати и еще далеко не закончены. Поэтому в случае сомнения целесообразнее предпочесть назначение лекарств натошак, т. е. за 40—30—20 мин до приема пищи в форме раствора, суспензии, эмульсии, измельченной таблетки.

При назначении лекарств до еды для части препаратов возрастает вероятность раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Но это отрицательное влияние некоторых лекарств иногда устранимо простыми приемами: предварительным растворением таблеток, измельчением или раскусыванием их и последующим запиванием водой в объеме $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ стакана, а также запиванием крахмальной слизью, которая является весьма хорошим обволакивающим средством.

Некоторые раздражающие лекарственные средства, применяемые натошак, можно запивать молоком, которое имеет рН 6,4—6,8. Среди них можно указать индометацин (интебан), дифенин, бутадиион, фурадонин, стероиды, метронидазол, соли железа, резерпин, ацетилсалициловую кислоту (аспирин) и др. Если указанные выше способы приема лекарств у части больных вызывают дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта, то тогда следует использовать введение их в прямую кишку вместе с обволакивающими средствами или в редких случаях вводить парентерально.

Ректальное введение лекарственных средств весьма рационально не только детям, но и людям старческого возраста, а также тем больным, у которых имеются дистрофические заболевания печени или застойные явления в ней, а также заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

При длительном назначении стероидных гормональных препаратов и наличии диспепсических явлений их также целесообразно вводить в прямую кишку. При ректальном введении лекарственные вещества довольно быстро всасы-

ваются в кровь и при этом минуя печень, поступая в нижнюю полую вену.

При введении в прямую кишку обычно используют стандартную дозу, равную дозе, вводимой перорально. Иногда дозу можно несколько уменьшить, например, для изадрина и амидопирин ее уменьшают вдвое.

При введении в прямую кишку медленно всасывающихся веществ можно использовать дозу, приближающуюся к суточной, например, для порошка дигиталиса 0,15—0,2 г. Витаминные препараты при ректальном введении также хорошо всасываются в кровь.

Фармакодинамическое взаимодействие фармакологически активных составных частей пищи с лекарственными веществами

Действие фармакологически активных веществ, присутствующих в некоторых видах пищи, изменяется при одновременном применении некоторых препаратов. Этот тип взаимодействия отчетливо проявляется при одновременном введении ингибиторов моноаминоксидазы — МАО-азы (ипразид, паргелин, фенелзин, ниламид и др.) и приеме пищи, содержащей большое количество тирамина и других физиологически активных аминов.

При угнетении МАО-азы указанными и другими ингибиторами не происходит должного обезвреживания аминов, содержащихся в пище, и они начинают проявлять свою активность. Имеются сообщения о смертельных случаях от такого типа взаимодействия, наступившего в результате спазма сосудов и последующего гипертонического криза с внутримозжечковым кровоизлиянием. Сильные приступы повышения артериального давления возникли после приема всего лишь 30,0 г сыра сорта чеддер, содержащего тирамин. Другие сорта сыра также содержат тирамин, следовательно, их нельзя употреблять в пищу при приеме ингибиторов МАО-азы.

Гипертензивный синдром, наблюдавшийся при таком взаимодействии пищи и ингибиторов МАО-азы, клинически подобен синдрому, который бывает при феохромоцитоме. Большинство приступов возникало через 30 мин после употребления в пищу сыра.

Торможение МАО-азы видоизменяет и усиливает действие экзогенных биогенных аминов, как и их предшественников, (т. е. ДОФА и 5-гидрокситриптофана). Содержащая

тирамин пища (сыры, брынза, вино Кьянти, рислинг, херес, пиво, печень цыплят, маринованная и копченая сельдь) вызывает нежелательные явления при приеме ингибиторов МАО-азы. Таким образом, крайне необходимо, чтобы пациентов, принимающих ингибиторы МАО-азы, соответствующим образом консультировали во избежание употребления тех видов пищи, которые содержат большое количество тирамина.

Насыщение организма калием является проблемой для больных, получающих в течение длительного времени диуретические средства, в частности тиазиды, а также для больных, страдающих циррозом печени и хронической сердечной недостаточностью. У больных с хронической сердечной недостаточностью и получавших тиазидовые диуретические средства (гипотиазид, дихлодиазид, циклометазид), уменьшается содержание калия в крови. При приеме дигиталиса на фоне гипокалиемии увеличивается токсичность в связи с кумуляцией препарата, при этом отмечаются повышение возбудимости миокарда и эктопическая аритмия. Таким больным показана диета с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия, например: бананы, абрикосовый и морковный соки, персики, чернослив, инжир, курага, а также другие овощи и фрукты. Для пополнения организма больного калием был рекомендован томатный сок. Однако исследования томатного сока показали, что концентрация натрия в нем колеблется от 12 до 35 мэкв на 100 мл сока, кроме того, в нем отмечено большое количество уксусной кислоты, перца, ароматических специй и серотонина (Kronld, 1970; Pipe-Wolferstan, 1971). Поэтому больным с язвой или диспепсическими расстройствами, больным, которые периодически или постоянно получают препараты из класса ингибиторов МАО-азы, и тем больным, которые страдают сердечной недостаточностью, рекомендуется воздерживаться от приема томатного сока.

Другая пища, богатая калием, также содержит значительное количество натрия: сардины, молоко, ветчина, отруби и соус кетчуп.

При употреблении в пищу шпината, белокочанной капусты протромбиновое время у больных, получающих антикоагулянты, колеблется. Употребление с пищей листовых овощей значительно повышает в организме содержание антагониста антикоагулянтов — витамина К и приводит к ослаблению действия антикоагулянтов (Kronld, 1970; Pierpaoli, 1972; Лекарственная болезнь, 1973). Это обстоя-

тельство заслуживает внимания врачей при назначении длительной антикоагулянтной терапии.

Алкогольные напитки оказывают отрицательное влияние на судьбу лекарственных препаратов в организме (П. В. Сергеев, Т. В. Чернобровкина, 1975). Алкоголь потенцирует действие гистамина, барбитуратов, производных бензодиазепина, хлорпромазина, трициклических антидепрессантов. Алкоголь повышает токсичность барбитуратов более чем на 50%. Замечено, что степень всасывания различных спиртных напитков может варьировать очень широко. Вина обладают высокой буферной способностью и всасываются медленно, кроме того, они содержат много других органических и неорганических веществ, могущих взаимодействовать с лекарственными препаратами. Поэтому следует избегать приема алкогольных напитков совместно с медикаментами.

Антагонизм лекарственных средств по отношению к питательным веществам

Лекарственные препараты могут ухудшать всасываемость питательных веществ, и если они применяются длительно, то иногда вызывают синдром эндогенной алиментарной недостаточности.

Усвоение организмом составных частей пищи в отличие от всасывания лекарств в значительной степени зависит от желудочно-кишечной секреции, рН и активности ферментов.

К настоящему времени установлено, что применяемые лекарственные средства оказывают существенное влияние на всасывание пищи, и в этом отношении наибольшую роль играют слабительные, препараты гипохолестеринемического действия, сульфаниламиды, антибиотики, цитостатические, противосудорожные, барбитураты, нейролептики, сердечные гликозиды, диуретические, адреномиметические средства, холиноблокаторы, противозачаточные (принимаемые внутрь), алкоголь и др. (А. Н. Кудрин, О. Н. Давыдова, 1975а, б), Kronde (1970).

Группа слабительных препаратов уменьшает всасывание всех питательных веществ, ускоряя продвижение химуса в тонком кишечнике и каловых масс в толстом кишечнике. Постоянное использование слабительных средств, таких, как подофиллин, ялапа и колоцинт, вызывает потерю катионов кальция, калия и стеаторею; в то время как

оксифенизатин, бизакодил, фенолфталейн способны тормозить усвоение глюкозы в тонком кишечнике. Вазелиновое масло уменьшает всасывание каротина, витаминов А, D, E и К.

Предполагают, что хронический и избыточный прием антацидов может привести к тиаминовой недостаточности, вероятно, из-за разрушения тиамина щелочью.

Желатин уменьшает всасывание металлов, поступающих с пищей, а катионообменные смолы также уменьшают всасывание натрия, калия, кальция.

Ганглиоблокаторы (пентамин, бензогексоний и др.) тормозят всасывание некоторых питательных веществ из кишечника в кровь.

Гипохолестеринемическое средство холестирамин приводит к расстройству всасывания в кишечнике витамина В₁₂ (цианокобаламин), α -ксилозы, каротина, электролитов, железа, сахара и других веществ.

Холестирамин представляет собой ионообменную смолу с очень большим молекулярным весом, равным 1 000 000. Холестирамин образует невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами и, таким образом, препятствует всасыванию холестерина. Применение холестирамина для снижения уровня холестерина в крови приводит также к нарушению всасывания многих питательных веществ, для метаболизма которых необходимы желчные кислоты. При длительном применении холестирамина может развиваться железodefицитная анемия, которая объясняется тем, что холестирамин связывает железо и препятствует его всасыванию. Группа антимикробных средств, включающая большое число препаратов и среди них: циклосерин, ПАСК, изониазид, неомицин, эритромицин, антибиотики широкого спектра действия (тетрациклины, пенициллины и др.), а также различные сульфаниламиды, тормозят утилизацию организмом фолиевой кислоты. Кроме того, указанные препараты нарушают всасывание в кишечнике витамина В₁₂; уменьшают синтез К бактериями кишечника; ухудшают всасывание кальция и магния. Они затрудняют транспорт аминокислот, необходимых для синтеза белка.

Изониазид, соединяясь с витамином В₆, образует гидразид и тем самым инактивирует ферменты, в состав которых входит витамин В₆.

Группа цитостатических препаратов — метотрексат, аминоптерин и другие антагонисты фолиевой кислоты препятствуют всасыванию витамина В₁₂, α -ксилозы.

Группа противосудорожных препаратов, барбитуратов и нейролептических средств обладает антивитаминным действием в отношении фолиевой кислоты, нарушая всасывание и утилизацию ее. Дифенин прямо блокирует всасывание моноглутамата фолиевой кислоты. Барбитураты, дифенин и примидон нарушают всасывание фолатов пищи в кишечнике. Кроме того, указанные препараты вызывают уменьшение всасывания витамина В₁₂ и ксилозы. Всасывание фолиевой кислоты ограничивают диуретические средства — триамтерен, противозачаточные средства, принимаемые внутрь.

Стелазин отрицательно влияет на всасывание α -к-силозы и витамина В₁₂.

Группа сердечных гликозидов и диуретических средств весьма активно влияет на всасывание веществ. Было показано, что дигитоксин уменьшает всасывание глюкозы из кишечника на 50% при употреблении углеводной пищи. Возможно, это происходит вследствие нарушения транспорта глюкозы через стенку кишечника.

Гипертонический раствор маннитола способен нарушать абсорбционную способность клеток слизистой оболочки кишечника, приводя к торможению транспорта глюкозы, воды и соли из просвета кишечника в кровь.

Гормональные контрацептивы увеличивают в плазме крови концентрацию витамина А, железа и меди. Одновременно с этим они значительно уменьшают концентрацию аскорбиновой кислоты в плазме крови.

Алкоголь разрушает всасывание фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и увеличивает выделение магния.

Влияние лекарственных веществ на всасывание различных органических и неорганических веществ из кишечника в кровь имеет известное место и может быть причиной синдромов недостаточности, особенно в отношении фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

Лекарственные вещества могут тормозить утилизацию необходимых питательных веществ с участием многих механизмов, среди которых может быть прямое химическое и физическое (адсорбция) соединение лекарственного средства с пищевыми веществами; ограничение всасывания путем прямого действия на эпителий слизистых оболочек, а также путем косвенного влияния на него через нейро-эндокринную и сердечно-сосудистую системы (изменение секреции, просвета сосудов, скорости циркуляции крови, двигательной активности кишечника, проницаемости кле-

точных мембран, сосудистой стенки и др.); угнетающего влияния на развитие сапрофитной флоры, продуцирующей некоторые витамины.

Наибольшее отрицательное влияние лекарственных веществ на всасывание составных частей пищи проявится тогда, когда они приняты во время еды или вскоре после нее, так как при этом происходит максимальное взаимодействие веществ. Лекарственные средства, принятые натощак, имеют меньше возможности вступать во взаимодействие с составными частями пищи вследствие создавшихся благоприятных условий для всасывания. При необходимости длительного назначения лекарственных средств рационально дополнительно назначать витамины группы В, особенно витамин В₁₂; фолиевую кислоту, РР, В₆, В₁ при лечении сульфониламидами, антибиотиками и другими антимикробными средствами.

Глава 11. РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ИЗУЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Судьба лекарственных веществ и их метаболизм в организме зависят не только от свойств веществ и путей их введения, но они в значительной мере определяются генетическими (наследственными) свойствами организма и его изменениями в процессе жизни и болезни. Все люди, имея общие свойства, присущие виду *Homo sapiens*, отличаются друг от друга количественными особенностями обмена веществ.

Нередко люди имеют генетически обусловленные качественные отличия в обмене веществ.

Комплекс наследственных и приобретенных свойств создает индивидуальный организм, который по-разному реагирует на лекарства в количественном и нередко в качественном отношении. Хорошо известное врачам различие действия одного и того же лекарственного средства на разных людей зависит не только от способов применения его, но определяется также совокупными свойствами организма. Для выявления закономерностей разной чувствительности и реактивности людей на лекарственные средства стала в наше время формироваться новая наука — фармакогенетика, или лекарственная генетика.

Фармакогенетика, находясь на стыке интересов фармакологии, общей и медицинской генетики и биологии, служит интересам индивидуальной фармакотерапии.

Фармакогенетика изучает комплекс проблем по генетике ферментов, обеспечивающих метаболизм лекарственных средств, их функцию в здоровом и больном организме, влияние на их активность агентов внешней и внутренней среды. Эта наука занимается выяснением последствий неправильной функции ферментов в метаболизме лекарств, разрабатывает приемы и методы выявления лиц — носителей измененных ферментов. Она разрабатывает также мероприятия по профилактике и лечению необычных реакций организма на лекарства, обусловленных наследственными факторами; изучает механизмы передачи их из поколения в поколение (Г. Харрис, 1973; Vesell, 1973; Kalow, 1973).

В метаболизме лекарственных веществ участвует множество различных ферментов. Одни из них осуществляют только обезвреживание лекарственных и других чужеродных организму веществ. Они локализуются преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других органов. Это так называемые микросомальные ферменты. Вторую группу составляют ферменты, участвующие как в метаболизме лекарственных и ядовитых веществ, так и в обмене свойственных организму веществ — белков, жиров, углеводов; пигментов, гормонов и др.

Образуются ферменты лекарственного метаболизма, как и другие белки (структурные, транспортирующие различные вещества через мембраны, белки крови и др.), на рибосомах клеток организма, особенно интенсивно в печени. Образование ферментов, которые метаболизируют лекарственные вещества, находится под генетическим контролем клеток органов.

Активность ферментов лекарственного метаболизма часто изменяется под влиянием различных агентов внутренней и внешней среды. Одни из них повышают активность ферментов (вещества-индукторы), другие, напротив, понижают ее (вещества-ингибиторы).

На активность ферментов воздействуют некоторые гормоны, продукты обмена веществ и различные экзогенные для организма вещества.

В проблему фармакогенетики входит изучение патологии ферментов лекарственного метаболизма. Она чаще всего является следствием образования того или иного фермента из-за извращенной мутации генов, контролирующей

щих этот процесс. Малейшие нарушения в структуре синтезируемого на рибосомах фермента приводят к снижению его активности и лишь редко, наоборот, к повышению ее и довольно часто к уменьшению стабильности фермента. В первом случае интенсивность метаболизма соответствующих лекарств замедляется, чаще возникают проявления их отрицательного действия. Во втором случае, напротив, скорость обезвреживания лекарств возрастает, что значительно снижает эффективность лечения. В третьем случае хотя и образуется достаточное количество фермента, однако он, как мало стабильный, быстрее расходуется в реакции, что в конечном счете приводит к замедлению метаболизма лекарств и создает повышенную концентрацию вещества в крови, являющуюся условием для токсического влияния лекарства на организм.

Описан и четвертый вариант патологии синтеза ферментов, метаболизирующих лекарства. Это образование нетипичного фермента. Естественно, что такой фермент не может обеспечить нормальный ход обезвреживания лекарств. Он хотя и участвует в метаболизме лекарственных средств, однако при этом образуются нетипичные продукты, нередко отличающиеся значительной токсичностью. В результате этого у больных могут возникнуть необычные реакции отрицательного характера в виде идиосинкразии и даже явления отравления. Любые нарушения структуры и функции ферментов принято называть ферментопатиями.

Ферментопатии — это нередко встречающиеся состояния организма, обусловленные наследственными дефектами ферментов. Они наследуются преимущественно по рецессивному типу, т. е. проявляются лишь тогда, когда человек получает мутантный ген как бы в «двойной дозе» — одновременно от отца и от матери. Различают «скрытые» и «явные» ферментопатии.

«Скрытые» ферментопатии характерны для тех ферментов, которые участвуют лишь в метаболизме лекарств. Они могут не обнаруживаться в течение всей жизни человека, конечно, при условии, если он не принимает соответствующие лекарственные вещества.

Проявляются дефекты ферментов лекарственного метаболизма обычно после приема каких-либо лекарств в обычных или даже уменьшенных дозах либо в форме чрезвычайно бурных реакций организма, нетипичных для данного лекарства, либо резко ослабленным действием лекарств.

«Явные» ферментопатии характерны для ферментов, участвующих как в метаболизме лекарственных средств, так и в обмене веществ. Обычно они проявляются сразу же после рождения ребенка определенными симптомами в виде тех или иных нарушений обмена белков, жиров, углеводов, пигментов и др. Так, например, наследственная недостаточность фермента УДФ-трансферазы сопровождается возникновением желтухи, т. е. накоплением в больших количествах билирубина в крови и тканях организма. При этом затрудняется метаболизм многих лекарственных веществ.

В отличие от наследственной недостаточности ферментов лекарственного метаболизма существует и такое типичное явление, как незрелость ферментов. В той или иной степени она имеется у каждого младенца в возрасте до 3 мес, особенно в период от 1 до 4 нед.

В связи с временной недостаточностью ферментов метаболизм лекарственных веществ у новорожденных детей осуществляется менее интенсивно, что нередко приводит к отрицательным побочным реакциям, иногда серьезным осложнениям. В связи с этим рационально в этот период воздерживаться от назначения лекарств или в случае необходимости дозировать их осторожно. Успехи фармакогенетики в значительной мере обусловлены тем, что в ее распоряжении имеется множество инструментальных клинических и аналитических методов исследования.

Для определения продуктов метаболизма лекарственных веществ в моче, крови, желчи используются многочисленные химические, колориметрические, спектрофотометрические и другие методы исследования.

Большие трудности возникают при необходимости выделения ферментов лекарственного метаболизма в чистом виде. Поэтому нередко прибегают к ферментным исследованиям на срезах органов и тканей, гомогенатах и клеточных фракциях.

Некоторые лекарственные вещества метаболизируются в многочисленные продукты. Например, аминазин в организме обезвреживается с образованием более 20 соединений. В таких случаях важное значение приобретают не только качественные характеристики их, но и количественный баланс (Хирц Жан, 1975).

Для установления путей метаболизма лекарств в здоровом и больном организме важное значение приобретает использование метода меченых атомов в сочетании с

изотопным разбавлением и ауторадиографией. В качестве важных вспомогательных методов исследования нередко используются хроматографическое разделение продуктов обезвреживания с последующим выделением каждого из них, а также спектральный анализ и др. В практическом осуществлении лабораторных и инструментальных исследований врачу может помочь клиническая фармация.

В фармакогенетике широко используют генетические методы исследования. Особо важное значение приобретают методы массового обследования населения с целью выявления лиц с ферментопатиями и реакциями отрицательного характера на лекарственные средства, химические агенты, пыльцу растений, пищевые продукты и физические воздействия внешней среды (температура, излучения, электромагнитные волны и др.).

Генетически обусловленная индивидуальная несовместимость организма с лекарственными средствами

Любые разновидности мутации генов, приводящие к синтезу аномальных ферментов лекарственного метаболизма, отражаются на фармакотерапевтическом и возможном отрицательном действии лекарств. Наследственные сдвиги в ферментах количественного порядка приводят к изменению степени активности и длительности действия лекарственных препаратов, а сдвиги в ферментах качественного характера — к возникновению нетипичных (необычных) реакций, которые известны под названием лекарственной идиосинкразии. Ее сущность раньше объясняли в весьма общем плане: как результат наличия каких-то индивидуальных особенностей реактивности организма. В настоящее время, благодаря успехам фармакогенетики, доказано, что в основе лекарственной идиосинкразии лежит наследственная резкая недостаточность или отсутствие того или иного фермента лекарственного метаболизма. В связи с этим у лиц с такой ферментопатией интенсивность обезвреживания соответствующих лекарств ограничивается. Они в высоких концентрациях и на продолжительное время накапливаются в крови и тканях организма, вызывая резкое необычное и длительное действие.

Идиосинкразия характерна для многих лекарств и представляет собой один из вариантов индивидуальной несовместимости вполне здорового человека с какой-ни-

будь группой лекарственных средств (табл. 5). Весьма подробно идиосинкразия изучена к миорелаксанту дитилину (листенон, суксаметоний). Инъекции раствора дитилина в вену из расчета 0,2—1 мг/кг массы обычно приводят к расслаблению скелетной мускулатуры и остановке дыхания лишь на 2—5 мин. У некоторых лиц, примерно у одного на 1000—2000 человек, действие этой же и даже меньшей дозы дитилина удлиняется до 2 ч или более. У таких людей активность сывороточной холинэстеразы (псевдохолинэстеразы), гидролизующей дитилин, очень низка.

Описаны случаи полного отсутствия сывороточной холинэстеразы. Такая энзимопатия встречается у эскимосов Аляски, у которых действие дитилина продолжается много часов.

В случае резкого удлинения действия дитилина прибегают к немедленному вливанию в вену свежей одноклассной или первой группы крови. Профилактика заключается в предварительном определении активности холинэстеразы у лиц, которым предполагается введение дитилина.

При врожденных аномалиях псевдохолинэстеразы возрастает чувствительность организма не только к дитилину, но и к другим эфирам холина: ацетилхолину, бутирилхолину, бензоилхолину и др.

К некоторым лекарственным препаратам резко изменяется чувствительность организма при такой энзимопатии, как полное отсутствие каталазы в крови (акаталаземия). При этом полностью прекращается действие перекиси водорода, значительно усиливается действие этилового алкоголя. Это происходит потому, что при акаталаземии уменьшается интенсивность окисления этанола и становится невозможным разложение перекиси водорода на воду и кислород.

При врожденной недостаточности фенилаланингидроксилазы возникает фенилкетонурия и одновременно с этим тормозится образование тирозина, катехоламинов, пигмента меланина и происходит накопление в крови и тканях фенилаланина. Комплекс этих явлений в свою очередь вызывает ряд вторичных биохимических нарушений. Чувствительность организма к адреналину и норадреналину при этом состоянии резко возрастает.

Энзимопатии объясняют и другой разряд явлений, противоположный описанным выше, когда заведомо эффективный метод фармакотерапии может оказаться безрезультатным. В частности, у некоторых детей препараты вита-

Таблица 5

№ п/п.	Недостаточность фермента	Распространение среди населения	Непереносимые лекарственные препараты	Характер отрицательной реакции	Тип наследования
1	Глюкозо - 6-фосфат - дегидрогеназа (Г6ФД)	Арабы, американские негры, пуэрториканцы, греки, евреи, индонезийцы, курды, малайцы, новогвинейцы, пакистанцы, персы, румыны, сардинцы, сицилианцы, таи, филиппинцы, жители Южного Китая	Примахин, памахин, пентахин, хингами, акрихин, хинин, хинидин, хиноцид, ацетилсалициловая кислота, салициловая кислота, амидопирин, стрептоцид, салазо-сульфапиридазин, сульфапиридазин, сульфамид, сульфадимизин, фурадонин, фурацилин, фуразолин, фуразолидон, дифенилсульфон, водорастворимые аналоги витамина К, производные анилина, ацетанилид, фенацетин, нафталин и его производные, ПАСК, левомицетин, новарсенол, толбутамид, БАЛ, фенилгидразин.	Гемолитическая анемия	Сцепление с Х-хромосомой
2	Ацетилтрансфераза	4,6% эскимосов, 13,3% японцев, 21,5% американских индейцев, 30% населения Кавказа, 32,8% лати-	Изониазид, фенилзидин, гидралазин, дапсон, сульфадимезин	Более частые отрицательные побочные реакции, специфические для каждого препарата	Аутосомно-рецессивный

		ноамериканцев, населения США	50 %		из-за медленного ацетилиро в а н и я препаратов	
3	Каталаза	В Японии и Швейца- рии		Перекись водорода, этиловый и метиловый спирт	Токсическое дей- ствие из-за медлен- ного разрушения препаратов	Аутосомно-ре- цессивный
4	Псевдохолинэс- тераза	1 случай на 2000 че- ловек		Дитилин	Токсический эф- фект из-за медлен- ного разрушения препарата	Аутосомно-ре- цессивный
5	Глютатион-ре- дуктаза, метге- моглобин-ре- дуктаза	1% гетерозиготных		Нитрит натрия, амилнитрит, нитро- глицерин, сульфанил- амиды, левомицетин, ПАСК, фурадонин, примахин, хинин, аце- танилид, парацетамол, антипирин	Метгемоглобине- мия, цианоз	Предположи- тельно проявле- ние аутосомно- рецессивной мет- гемоглобинемии
6	Неизвестно	5% населения США		Наружное примене- ние кортикостероидов в глазной практике	Глаукома	Аутосомно-ре- цессивный
7	»	В 2 больших семьях		Варфарин	Устойчивость к препарату	Аутосомно-до- минантный
8	»	31,5% европейцев, 10,6% китайцев, 2,7% африканцев		Вещества, содержа- щие группу N—C-S, фенилтиомочевина, мет- тил- и пропилтиоура- цил, фенилтиокарба- мид	Отсутствие ощу- щения вкуса этих веществ	Аутосомно-ре- цессивный
9	»	1 случай на 20 000 человек		Наркозные средст- ва: галотан, эфир, ци- клопропан, метокси- флюоран	Повышение тем- пературы тела с развитием мышеч- ной ригидности и смерти	Аутосомно-до- минантный

мина D не излечивают рахит (так называемый резистентный рахит). Эта форма заболевания обусловлена доминантным геном в X-хромосоме. У таких больных препараты витамина D хотя и обеспечивают активное всасывание фосфата кальция в кишечнике, но отложение его в костях затрудняется из-за ускоренного выведения его почками. Подобное явление происходит в связи с врожденной повышенной активностью щелочной фосфатазы. В таких случаях прибегают к назначению витамина D в весьма больших дозах.

Многие лекарственные вещества в терапевтических дозах не проявляют сколько-нибудь заметного, тем более выраженного отрицательного действия. Оно обычно возникает лишь при передозировке в случаях острых отравлений. Тем не менее у отдельных лиц можно наблюдать явления весьма выраженного отрицательного или токсического действия лекарств, назначенных в средних и даже минимальных дозах. Очень часто раннее и резкое проявление токсичности лекарственных препаратов обусловлено наличием соответствующих ферментопатий, особенно УДФГ-трансферазы печени, глюкозо-6-фосфатгидрогеназы (Г6ФД) и метгемоглобиновой редуктазы эритроцитов и других ферментов.

Обычно вещества, обладающие высокой окислительной активностью, у лиц с недостаточностью Г6ФД могут вызывать острый гемолитический криз (боль в пояснице и других частях тела, анемию, метгемоглобинемию, желтуху). К таким препаратам относятся производные хинолина (хинин, примахин, хлорохин, хинидин, хиноцид); сульфаниламиды (стрептоцид, сульфадемизин, сульфацил-натрий, норсульфазол, сульфapiридозин, салазосульфapiридин и др.); нитрофураны (фурацилин, фурадонин, фуразолидон); ненаркотические анальгетики (ацетанилид, антипирин, амидопирин, ацетилсалициловая кислота, фенацетин); противотуберкулезные средства (ПАСК, производные ГИНК); антибиотики (левомицетин, амфотерицин Б, новобиоцин); а также новарсенол, витамин К, нафталин, фенилгидразин, ацетилфенилгидразин, тринитротолуол и др.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФД) в пентозофосфатном цикле метаболизма глюкозы в эритроцитах обеспечивает окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. Освобождающиеся при этом активные атомы водорода через посредство никотинамид-аденин-дифосфата (НАДФ) используются для восстановления глутатиона.

В свою очередь восстановленная форма глутатиона защищает гемоглобин и серусодержащие ферменты от окислительного действия различных веществ, в том числе и лекарственных. Кроме того, глутатион активирует тиоловые ферменты и, таким образом, обеспечивает нормальную проницаемость мембран эритроцитов.

При наследственной недостаточности Г6ФД проницаемость мембран эритроцитов возрастает и продолжительность их существования уменьшается. В настоящее время уже известно более 30 вариантов аномальной Г6ФД, в том числе так называемая негритянская форма и средиземноморская (фавизм). Первая часто встречается среди негров США, вторая — среди жителей Средиземноморья и Ближнего Востока.

Все ферментопатии Г6ФД обычно не проявляются внешними признаками. Прием же указанных лекарств приводит к возникновению острого гемолитического криза, ибо они резко уменьшают запасы восстановленного глутатиона в эритроцитах. При этом в первую очередь страдают эритроциты, достигшие возраста около 2 мес и за это время израсходовавшие свои и без того небольшие запасы Г6ФД, а вместе с ней и восстановленный глутатион. Проницаемость мембран таких эритроцитов резко возрастает, в связи с чем они легко гемолизуются.

При наследственной метгемоглобинемии резко возрастает чувствительность организма к производным азотистой кислоты — амилнитриту, натрия нитриту, производным анилина (фенацетин), сульфаниламидам и др. Эти препараты в терапевтических дозах у здоровых лиц не оказывают существенного влияния на гемоглобин. Лишь при передозировке содержание метгемоглобина у них увеличивается. В свою очередь у больных с наследственной метгемоглобинемией прием указанных препаратов даже в небольших дозах, как правило, приводит к значительному усилению метгемоглобинемии.

В клинической практике встречаются случаи, когда отрицательное действие лекарственных препаратов проявляется обострением или провокацией острых приступов заболевания. В частности, это свойственно интермиттирующей порфирии, характеризующейся периодическими острыми приступами кишечной колики, параличами различных мышц, нередко психическими расстройствами и др. Эти проявления обусловлены нарушениями в сфере синтеза гема из-за врожденной повышенной активности

фермента синтетазы σ -аминолевулиновой кислоты. Он локализуется в митохондриях печеночных клеток и катализирует образование σ -аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинилкофермента А. Увеличение активности этого фермента приводит к чрезмерному образованию данной кислоты, как и порфобилиногена.

Острый приступ интермиттирующей порфирии легко вызывают барбитураты, сульфоны, сульфаниламиды, амидопирин и многие другие. Считают, что эти средства у лиц с острой интермиттирующей порфирией усиливают образование синтетазы σ -аминолевулиновой кислоты.

УДФГ-трансфераза локализуется в мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, в меньшем количестве в слизистой оболочке кишечника, почках, мозге. Она обеспечивает конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой, в результате чего пигмент теряет свои липотропные свойства и токсичность, приобретая водорастворимость, высокую полярность и в связи с этим способность проникать через канальцевую мембрану гепатоцитов в желчь. Кроме билирубина, фермент вызывает конъюгацию кортикостероидов, эстрогенов, гестагенов, андрогенов, трийодтиронина, адреналина, серотонина и других эндогенных веществ. Он участвует также в метаболизме многих лекарственных средств, в том числе левомецетина, сульфаниламидов, ПАСК, новобиоцина, барбитуратов, хлоралгидрата, морфина, кодеина, ацетанилиди, фенацетина, парацетамола, никотиновой кислоты, дериватов нафтогидрохинона (аналоги витамина К), камфоры, фенолфталеина и др.

Недостаточность УДФГ-трансферазы проявляется в возникновении неконъюгированной гипербилирубинемии, даже желтухи, а также замедлением метаболизма указанных эндо- и экзогенных веществ.

Генетическая патология УДФГ-трансферазы проявляется в двух формах — вариантах так называемой семейной (фамильной) негемолитической желтухи: в гипербилирубинемии негемолитической наследственной с ядерной желтухой (синдром Клигера — Найяра) и гипербилирубинемии юношеской идиопатической семейной (синдром Жильбера — Мейленграхта). При синдроме Клигера — Найяра из-за наследственного дефекта УДФГ-трансферазы конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой становится невозможной, как и экскреция с желчью. У больных с синдромом Жильбера — Мейленграхта активность

фермента снижается в меньшей мере, а у некоторых совсем не нарушается. Существует и временная недостаточность УДФГ-трансферазы, приводящая к неконъюгированной гипербилирубинемии. Она обычно возникает у детей через несколько часов после рождения и внешне проявляется желтухой (физиологическая желтуха). В основе ее лежит не наследственная, а временная недостаточность УДФГ-трансферазы из-за незрелости фермента или ингибирующего действия на него прегнандиола. Как дериват прогестерона прегнандиол выделяется с молоком матери в течение первых 10—14 дней и может служить причиной затянувшейся желтухи.

Более тяжелая ситуация создается при гемолитической болезни новорожденных, когда временная недостаточность УДФГ-трансферазы сочетается с усиленным гемолизом из-за несовместимости крови матери и ребенка.

При всех этих видах желтух назначение многих лекарств противопоказано. Это в первую очередь касается ингибиторов УДФГ-трансферазы, в частности новобиоцина, стрептомицина, левомицетина, прогестерона и его дериватов и др., ибо они тормозят и без того резко сниженную активность фермента, усиливают желтуху, создают опасность возникновения ядерной желтухи. Нельзя прибегать и к перечисленным выше лекарственным препаратам, которые, как и билирубин, метаболизируются способом конъюгации с глюкуроновой кислотой. С одной стороны, они вызывают обострение заболевания, а с другой — даже в средних терапевтических дозах проявляют максимальный эффект, на фоне которого присоединяются отрицательные эффекты.

Особая осторожность требуется при назначении лекарственных средств больным с гемолитической болезнью новорожденных. Следует категорически избегать назначения левомицетина, вызывающего синдром Грея. Этот антибиотик даже в средних терапевтических дозах может быть причиной значительного токсикоза, особенно между 3-м и 9-м днем лечения. Появляется рвота, метеоризм, диарея, диспноэ, цианоз, падает артериальное давление.

При заболеваниях, сопровождающихся неконъюгированной гипербилирубинемией, недопустимо также назначение лекарственных средств, которые обладают свойством конкурировать с билирубином за связь с белками крови. Из белков крови только альбумин и α -липопротеиды обладают способностью связывать билирубин и мезобили-

рубин и транспортировать их к печени. Вытесняют билирубин из связи с белками таурохолат натрия, натрия бензоат, натрия салицилат, кофеин-бензоат натрия, производные пенициллина, новобиоцин и др.

Из краткого далеко не полного изложения следует, что ферментопатии играют важную роль в возникновении отрицательного действия очень многих лекарственных препаратов.

В настоящее время разрабатываются эффективные методы профилактики и лечения многих врожденных заболеваний обмена веществ. Первые успехи уже имеются в профилактике и фармакотерапии гемолитической болезни новорожденных, вызванной недостаточностью фермента УДФГ-трансферазы и несовместимостью крови матери и ребенка по резус-фактору. Принцип лечения состоит в том, чтобы стимулировать образование фермента УДФГ-трансферазы, конъюгирующего (связывающего) билирубин и выделение таких конъюгат печенью в желчь. В этом отношении оказался эффективным фенобарбитал (люминал).

При «физиологической» желтухе и гемолитической болезни новорожденных детям вводят фенобарбитал в виде натриевой соли подкожно из расчета 10 мг на 1 кг массы в сутки. При гемолитической болезни с интенсивной желтухой сочетают назначение фенобарбитала с заменным переливанием крови. Положительные результаты получены при назначении женщинам в последние дни беременности фенобарбитала внутрь по 0,03 г 3 раза в день. Положительное действие фенобарбитала при лечении желтухи новорожденных усиливается приемом глюкозы и кордиамин (никетамид). Бутадиион и оротовая кислота также способствуют уменьшению концентрации билирубина в крови у новорожденных. Длительное назначение фенобарбитала эффективно и при юношеской идиопатической семейной желтухе (синдром Жильбера — Мейленграхта). Однако фенобарбитал неэффективен при ядерной желтухе (синдром Криглера — Найяра), когда фермент УДФГ-трансферазы в печени совсем не образуется. Этот пример иллюстрирует то положение, что при недостаточности ферментов легче найти средства, стимулирующие их выработку и функции. При полном отсутствии фермента нужно получать соответствующие ферменты и вводить их в организм, но техника выделения ферментов чрезвычайно трудна. Могут быть применены способы генной инженерии, но это пока относится к разряду научной фантазии. Поэтому

му наиболее реальны выявления ферментопатий и профилактика появления их у потомства с помощью генетических консультаций. Профилактика у носителя ферментопатий сводится к исключению приема им лекарственных средств, вызывающих у него идиосинкразию, а также родственных в химическом строении веществ. Лечение недостаточной продукции ферментов в своей основе имеет изыскание специальных стимуляторов их выработки.

Приобретенная индивидуальная несовместимость организма с лекарственными средствами

Идиосинкразия, представляющая собой наследственную форму индивидуальной несовместимости организма с некоторыми лекарственными средствами, возникает в жизни индивида при первом приеме им лекарственного средства. Для нее характерно возникновение необычной (извращенной) реакции на введение очень малых количеств лекарственных средств.

По внешнему виду с идиосинкразией сходны аллергические реакции. Они также возникают от приема малых доз лекарственных средств и проявляются необычной реакцией организма на лекарство. Отличие их состоит лишь в том, что аллергические реакции возникают у человека в процессе его жизни. Аллергические реакции на введение лекарств в своей основе имеют иммунные механизмы и возникают не у всех людей, поэтому приходится заподозрить в их появлении наследственную предрасположенность, конкретный состав которой еще не установлен. Наследственная предрасположенность к выработке аллергических реакций может и не реализоваться в течение жизни, если человек не принимает аллергенного для него лекарства. В случае повторного приема аллергенного лекарства у человека реализуется имеющаяся предрасположенность к развитию механизма аллергической реакции, проявляющейся в определенной форме, характерной для данной личности.

Идиосинкразию и лекарственную аллергию можно рассматривать как индивидуальную несовместимость организма с лекарством, характеризующуюся чрезвычайно повышенной чувствительностью и извращенной реактивностью на определенное лекарственное средство и родственные ему в химическом отношении соединения (см. табл. 2). С другими группами лекарственных средств данный индивид совместим и здоров во всех остальных отношениях.

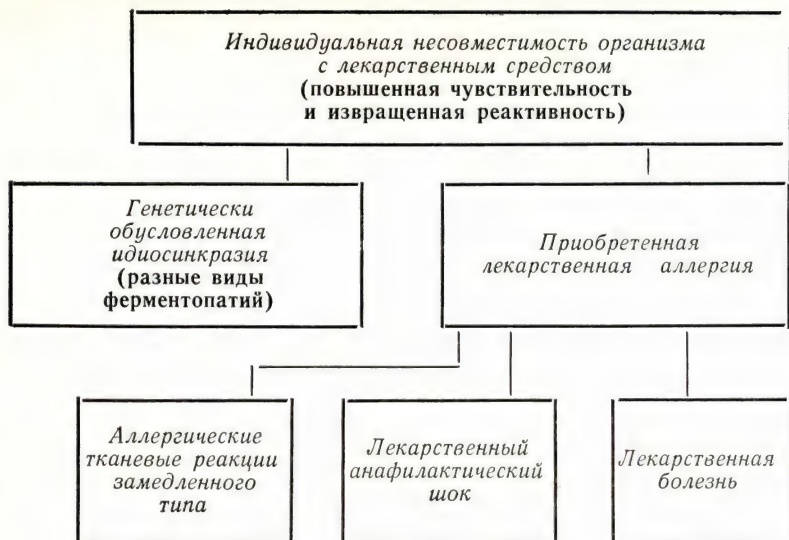


Рис. 5. Схема индивидуальной несовместимости организма с лекарством.

Схематически индивидуальная несовместимость организма с лекарством представлена на рис. 5.

При самых разнообразных формах внешнего проявления аллергических реакций, лекарственного шока и лекарственной болезни имеется общий патогенез, который состоит в развитии иммунной реакции и в формировании антител на лекарственные препараты (сыворотки, вакцины) и препараты, содержащие даже ничтожно малые примеси белка, чаще развиваются аллергические реакции, так как белок является полным (готовым) антигеном.

Лекарственные препараты, не содержащие примесей белка и сами не являющиеся полипептидами, представляют собой гаптены, т. е. неполные антигены, которые способны вступить в связи с белком крови и тканей и, таким образом, сформировать антиген.

При аллергических реакциях легких и средних степеней основным антигенным свойством обладает лекарственное вещество, поэтому прекращение его приема приводит к довольно скорому излечению.

В случае лекарственной болезни антитела образуются и к лекарственному средству, и к белку какого-либо орга-

на, или к белку многих органов, или к альбумину крови. Поэтому устранение лекарственного средства дает облегчение, но не приводит к полному излечению. В связи с этим лекарственная болезнь имеет длительное течение и нуждается в комплексном лечении.

Лекарственная аллергия, так же как и любая другая аллергия (на пыльцу растений, пыль, производственные и бытовые вещества, пищевые вещества, косметические средства), возникает через 7—13 дней от начала первого приема впервые назначенного лекарственного средства и удерживается годами. В последующем она проявляется от первого приема этого же лекарственного средства. Поэтому при рассмотрении причин неблагоприятного влияния нескольких лекарственных веществ на организм необходимо иметь в виду разные формы индивидуальной несовместимости организма с лекарственными средствами. После исключения лекарственной аллергии логично приступить к выяснению участия фармакокинетической, метаболической и фармакодинамической причин несовместимости лекарств.

Научное исследование всяких неудач фармакотерапии теперь нуждается в проведении многоэтапного дифференцированного диагноза.

В первую очередь следует выяснить качество препарата и исключить его недоброкачественность. Если препарат соответствует стандартам, то нужно проверить правильность медицинского применения его. Затем необходимо рассмотреть возможность наличия индивидуальной несовместимости организма с лекарством.

После исключения указанных причин отрицательных эффектов следует рассмотреть возможность фармакокинетической, метаболической и фармакодинамической несовместимости лекарств друг с другом. Разумеется, что этот логический анализ проводят в случае одновременного применения нескольких средств. Пока на данном этапе здравоохранения эти виды лекарственной патологии в юридическом отношении оцениваются как несчастные случаи, но в ближайшем будущем к ним в ряде случаев можно применить меру врачебной ответственности. Однако разработка юридических положений об ответственности врача и провизора перед больным должна логично следовать за развитием клинической фармакологии. Они вместе могут составить диагностические тесты индивидуальной несовместимости организма с лекарством.

Трудность для врачей и провизоров на данном этапе состоит в обилии терминов, обозначающих осложнения фармакотерапии. Научности ради был предложен один собирательный термин — отрицательное действие лекарственных средств с указанием в его рамках отдельных терминов, отражающих механизмы возникновения конкретной формы отрицательного явления (А. Н. Кудрин, 1971). Если учитывать общую систему науки, то термин отрицательное действие лекарств является весьма подходящим для обозначения всех осложнений фармакотерапии, так как он противоположен положительному (лечебному) действию. В математике и электронике есть плюс и минус, в любой форме явления есть действие и противодействие и сама диалектика развития включает взаимодействие противоположно направленных сил. Поэтому нужны два определенных собирательных термина для обозначения полярных состояний, вызываемых медикаментами: для лечебного эффекта медикамента соответствует термин положительное действие лекарств на организм, для всех неблагоприятных эффектов медикаментов на организм соответствует термин отрицательное действие лекарств на организм.

Такие психологические содержания термины, как нежелательное, неблагоприятное действие, являются синонимами отрицательного действия. Термин побочное (дополнительное) действие неточен, так как побочное действие вещества может иметь для организма положительное значение, а в других случаях — отрицательное последствие. Для точности следует применять термин «побочное отрицательное» действие. Побочное действие лекарств является следствием фармакодинамики вещества и его можно предвидеть. Поэтому употребляемый в литературе термин «побочное действие» в качестве общего и собирательного термина для обозначения всех случаев неудач лекарственного лечения неуместен. Его рационально применять для обозначения конкретных состояний, вызванных повышением дозы. Например, повышенные дозы атропина вызывают сухость во рту, расширение зрачка, паралич аккомодации, учащение сердцебиений и изменения функций других органов. Перечисленные отрицательные побочные эффекты являются следствием фармакодинамики атропина, состоящей в блокаде М-холинорецепторов. Они возникают всегда и закономерно при превышении адекватной дозы атропина и исчезают при уменьшении дозы его.

Весьма тяжелое впечатление на врача производит термин ятрогенные болезни (от греч. *iátrós* — врач, *γεννάο* — произвожу), который указывает на то, что врач при известных обстоятельствах является лицом, ответственным за возникновение отрицательных явлений фармакотерапии. На первых порах кажется логичным этот термин, так как отрицательное явление развивается после назначения лекарства врачом или введения его больному медицинским персоналом. Но эта ситуация отражает способ мышления *post Hoc*, т. е. после этого, что не значит *propter Hoc*, т. е. вследствие этого. Последнее суждение может быть не всегда верным, так как прием медикамента в обычных дозах не является истинной причиной отрицательных явлений у тех людей, которые несовместимы с данным лекарством. Об отрицательном действии лекарств ятрогенного происхождения можно говорить лишь в случае нарушения врачом и медицинским персоналом установленных доз и правил введения лекарств в организм, а также в случаях невыявления ими состояния непереносимости больным лекарств. В остальных случаях виной отрицательных явлений при введении медикаментов являются биологические врожденные или приобретенные свойства организма.

Развитие фармакогенетики, клинической фармации, клинической фармакологии и иммунологии должно привести к выработке надежных и простых приемов и правил обнаружения индивидуальной несовместимости организма с данным лекарством. Затем эти правила можно включить в программу вуза, обучить им врачей и после этого можно будет потребовать от врача административной ответственности за случаи индивидуальной несовместимости организма с лекарством.

Последующее изложение материала построено таким образом, чтобы шаг за шагом избежать несовместимости лекарств и помочь врачу в проведении рациональной индивидуальной фармакотерапии.

Реакции организма на повторные введения лекарственных средств

Успешная фармакотерапия базируется на поддержании постоянной фармакотерапевтической концентрации лекарственных веществ в крови на определенные сроки времени, называемые курсами лечения.

При повторных введениях лекарственных средств наступают следующие явления: усиление фармакотерапевтического действия вплоть до развития токсических явлений, ослабление действия вплоть до полного исчезновения лечебного эффекта, возникновение пристрастия, развитие аллергических реакций.

Усиление фармакотерапевтических эффектов при повторных введениях лекарственных веществ является следствием кумуляции, т. е. накопления веществ или их эффектов. Кумуляция скорее возникает при недостаточной функции печени и почек. При наступлении кумуляции прекращают прием или уменьшают дозу препарата, как это, например, делают при назначении сердечных гликозидов группы дигиталиса.

Ослабление эффектов при курсовом лечении называют привыканием, толерантностью, адаптацией. Привыкание раньше объясняли как снижение чувствительности и реактивности организма. Теперь стало очевидным, что к этому надо добавить изменение судьбы лекарственных веществ в организме (А. Н. Кудрин, 1975). Главное значение в развитии толерантности имеет индуцирование (стимулирование) образования в печени и других тканях ферментов, разрушающих (метаболизирующих) лекарственные средства (К. Н. Наджимутдинов, И. К. Камилов, 1973). Подсобную роль в повышении толерантности играет замедление всасывания, ускорение выделения и ограничение проникновения веществ в клетки и ткани.

Особенно быстро, уже после первого приема, развивается толерантность при введении в организм барбитуратов, что приводит к укорочению сроков сна при повторных введениях, а после 8—10 дней обычно средние дозы их перестают вызывать сон. При введении барбитуратов происходит индуцирование выработки в печени ферментов, метаболизирующих не только производные барбитуровой кислоты, но и препараты из других химических групп. Наибольшее число экспериментальных исследований и клинических наблюдений проведено с фенобарбиталом. Он отчетливо индуцирует образование ферментов лекарственного метаболизма. Другие барбитураты, за исключением барбитала, также стимулируют образование ферментов лекарственного метаболизма. Зная эту закономерность, врач вынужден делать перерывы в назначении снотворных средств из группы барбитуровой кислоты и в случае необходимости чередовать их с другими снотворными.

При повторном введении новокаина в тканях индуцируется образование больших количеств фермента — новокаинэстеразы и он быстро гидролизует новокаин на диэтаноламин и парааминобензойную кислоту. Толерантность организма развивается к нитроглицерину, слабым, наркотическим и большинству лекарственных средств. Бутадиион вызывает индукцию ферментов в печени, его концентрация в крови на 5-й день введения уменьшается в 7 раз по сравнению с первым днем введения. Вызванная индукция ферментов, ускоряющих разрушение лекарственных средств, эндогенных гормонов, удерживается в течение нескольких недель (Э. Альберт, 1973; Д. В. Парк, 1973).

Привыкание, или толерантность, организма является общебиологическим свойством живых систем защищать организм от посторонних веществ различными способами, указанными выше. Поэтому врач во избежание выработки толерантности делает перерывы в назначении лекарственных средств или в случае крайней нужды переходит на применение других средств. Из этого общего правила есть исключения. Они касаются в первую очередь средств заместительной терапии (инсулин, витамины, аминокислоты), сердечных гликозидов и др.

При повторном назначении средств, вызывающих состояние эйфории и притупляющих боль, может возникнуть пристрастие, т. е. сильное стремление к повторным приемам лекарственного средства. Пристрастие развивается довольно скоро у неуравновешенных в нервно-психическом отношении людей. Лишение пристрастившегося человека лекарства вызывает тягостное переживание — состояние абстиненции, ликвидирующееся дачей средства, к которому выработалось пристрастие.

Людей, для которых характерно пристрастие к медикаменту, наличие толерантности к нему и возникновение абстиненции, называют наркоманами. Профилактика наркоманий, могущих возникать в процессе лечения, состоит в кратковременном назначении психотропных и болеутоляющих средств, установлении перерывов, смене одной химической группы средств на другую.

Составление схем индивидуального медикаментозного лечения требует большого врачебного искусства с соблюдением общих правил фармакологии и фармакотерапии.

У некоторых людей через 7—12 дней и более от первоначального приема лекарств или при наличии аллергиче-

ской готовности от первого приема лекарственного препарата возникают местные аллергические реакции в виде сыпей на коже, слизистых оболочек или общие аллергические реакции в виде недомогания, повышения температуры, ухудшения функции печени (гипербилирубинемия, желтуха), лейкопении и других симптомов. Иногда возникает сосудистый коллапс, шок. Причиной таких и иных многообразных неспецифических отрицательных реакций организма на введение лекарственных препаратов являются иммунные механизмы.

В течение 7—13 дней у некоторых людей происходит образование антител на комплекс белок + лекарственное средство или белок + метаболит лекарственного средства, а затем на принятое лекарство развивается иммунная реакция по типу лекарственный антиген + антитело.

Иммунная несовместимость организма с каким-либо лекарственным препаратом или всей химической группой, к которой он принадлежит, а также к родственным в химическом отношении лекарственным группам развивается не у всех людей. Поэтому приходится считать, что у некоторых людей имеется наследственная и приобретенная предрасположенность к развитию иммунологической несовместимости с лекарственными средствами. Причины предрасположенности некоторых людей к развитию лекарственной аллергии еще не выяснены. Однако известна врачам семейная предрасположенность к ней. Поэтому врач, прежде чем назначать лекарственные препараты, собирает анамнез у больного о переносимости им лекарственных средств и наличии аллергических заболеваний у него и кровных родственников.

Люди с различными заболеваниями чаще обнаруживают несовместимость с лекарственными средствами и дают реакции лекарственной аллергии. Если у человека возникли аллергические реакции на лекарственное средство, то он не должен больше его принимать. Названия медикаментов, которые не переносит больной, записываются в поликлиническую карту больного и во все последующие медицинские документы.

В выяснении причин возникновения, развития лекарственной аллергии и лекарственной болезни теперь включались фармакогенетика, аллергология и иммунология. На них возлагаются надежды врачей и фармакологов о способах профилактики лекарственной аллергии и идиосинкразии. Теперь уже предложены для клинической практики

методы выявления лекарственной аллергии (Weck, 1972; Г. Маждраков и П. Крстов, 1973, ред.). Лекарственная болезнь. София.

Глава 12. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под комбинированным действием понимают одновременное введение нескольких лекарственных средств в организм или применение их друг за другом на фоне действия предыдущего лекарственного средства.

Врачи всех стран с самого начала развития медицины применяют для профилактики и лечения заболеваний комбинации или смеси лекарственных средств. В связи с прогрессом фармакологии менялись взгляды на состояние комбинированных препаратов и применение смесей.

В настоящее время среди врачей получило весьма широкое распространение одновременное применение нескольких лекарственных препаратов. Нередко комбинированное или последовательное применение лекарственных препаратов происходит без достаточных теоретических оснований, а также без предварительного фармакологического и фармацевтического изучения их взаимодействия. В наше время в разных странах выпускается свыше 5000 индивидуальных лекарственных препаратов (Negwer, 1971) и в дополнение к этому большое количество комбинированных препаратов (М. Д. Машковский, 1975). Для обозначения громадного поступления лекарственных средств из промышленности в аптеки теперь даже применяют специальный термин — «фармацевтический взрыв» (М. Д. Машковский, 1975). Поэтому современному врачу стало очень трудно, а иногда почти совсем невозможно знать фармакологические свойства большинства лекарств. Сведения о взаимодействии многих лекарств при их комбинированном применении являются неполными или чаще всего полностью отсутствуют. В этой трудной ситуации можно порекомендовать практическому врачу воздерживаться от одновременного назначения многих лекарственных средств. Следует избегать комбинированного применения, когда врач точно незнаком с особенностями их фармакодинамики и различных сторон взаимодействия. В тех случаях, когда у врача возникает желание применить больному новое сочетание лекарств, ему целесообразно обратиться

за консультацией к фармакологам и фармацевтам. В последнее время в помощь практическому врачу стали расширять преподавание клинической фармакологии (Haуens, Arthur, 1975) и клинической фармации (А. Н. Кудрин, 1975; Schumacher, 1975).

В справедливом стремлении врача к комбинированному применению лекарственных средств лежат в основном три стратегические цели: 1) получение более эффективного терапевтического эффекта; 2) устранение побочного отрицательного действия основного препарата; 3) лечение отравлений с помощью введения антидотов и функциональных антагонистов. В последнем случае развивается комбинированное, прямое и опосредованное через изменение функций тканей и органов взаимодействие между ранее принятым токсическим веществом и введенными для лечения веществами.

Изучение комбинированного действия вещества на организм представляет собой весьма трудную область исследований для фармакологии, токсикологии, гигиены и лечебной медицины. Различные аспекты комбинированного действия медикаментов развиваются сравнительно медленно.

При изучении комбинированного действия двух веществ несомненную пользу приносит метод Лёве, включающий составление изоболлических и изодинамических диаграмм на системе координат (Loewe, 1928). Метод Лёве с 1937 г. широко использовался при решении вопросов комбинированного действия лекарственных веществ в лаборатории проф. Н. В. Вершина, а затем проф. К. С. Шадурского (1959) и его учеников (Т. Ю. Ильюченко и др., 1963). В токсикологии, фармакологии и гигиене метод Лёве широко применялся Н. В. Лазаревым (1938, 1961) и его учениками (А. А. Голубев и др., 1973). Изучение комбинированного действия веществ затрудняется еще и тем обстоятельством, что до сих пор не существует единых и общепринятых терминов. Одни из них употребляются разными авторами в разноречивом смысле, а другие термины применяются в диаметрально противоположных значениях. Систему терминологии подробно исследовал М. Д. Машковский (1943). Он установил, что швейцарский фармаколог Бюрги (цит. по М. Д. Машковскому, 1943) термином «потенцирование» обозначал такой эффект комбинации, который превышает простую сумму эффектов, вызываемых каждым препаратом в отдельности. Штрауб

(цит. по М. Д. Машковскому, 1943) предложил заменить этот термин термином «мультипликация». Лёве термин «потенцирование» стал употреблять для обозначения высшей степени антагонизма препаратов, т. е. в диаметрально противоположном значении, чем Бюрги (цит. по А. А. Голубеву и др., 1973).

К настоящему времени наиболее частое применение имеет терминология, которая происходит из греческих и латинских слов и имеется в словаре Агпаудов (1969), книгах ведущих фармакологов нашей страны (М. П. Николаев, 1948; С. В. Аничков, М. Л. Беленький, 1954; Н. В. Лазарев, 1961; К. С. Шадурский, 1963; Е. И. Мозгов, 1974; Г. Н. Першин, Е. И. Гвоздева, 1967; М. Д. Машковский, 1972).

Такого же принципа в терминологии придерживается в своем учебнике В. В. Закусов (1966). Обобщая цитированную литературу, содержание терминов, обозначающих эффекты при комбинированном действии лекарств, можно изложить в следующем виде:

Синергизм — собирательный термин, обозначающий одновременное действие в одном направлении двух или нескольких веществ, обеспечивающих более высокий общий конечный эффект, чем каждое из них в отдельности.

Количественный эффект синергизма выражается в двух видах.

Если конечный эффект при совместном или последовательном введении двух или нескольких веществ равен сумме эффектов каждого вещества в отдельности, то такое действие называют суммирующим, или аддитивным. Оба эти термина являются равнозначными и употребляются в качестве синонимов. Например, суммирование, или аддиция, эффектов наблюдается при применении хлороформа и эфира, имеющих одинаковый механизм действия на клетки центральной нервной системы.

Когда в результате комбинированного или последовательного применения двух или нескольких веществ конечный эффект больше суммы эффектов каждого вещества, взятого в отдельности, то тогда такой эффект называют потенцированием. Иногда для обозначения потенцирования в качестве синонима применяют термин синергизм.

Явление потенцирования при комбинированном применении лекарственных веществ развивается тогда, когда они действуют в одном общем направлении, но на разные ткани органа или разные части клетки. Например, потен-

цирование развивается при применении аминазина (тормозит ретикулярную формацию мозга) с эфиром, алкогolem или барбитуратами (тормозят чувствительные области мозга). В этом случае одновременное торможение различных отделов мозга приводит к более сильному общему торможению центральной нервной системы и может быть достигнуто применением уменьшенных доз веществ, входящих в комбинацию.

Комбинированием лекарственных средств, имеющих разные области приложения и разные механизмы действия, но действующих в одном общем направлении (возбуждающих с возбуждающими, тормозящих с тормозящими), можно получить препараты, которые одновременно действуют на согласованные (синергентные) физиологические системы организма. Например, быстрое и стойкое восстановление угнетенного дыхания, кровообращения и сложной рефлекторной деятельности (пробуждение из наркоза) можно получить одновременным введением малых доз кофеина, коразола, пикротоксина, стрихнина (препарат аналептическая смесь). Они производят одновременное возбуждение всех отделов центральной нервной системы, дыхательного и сосудодвигательного центров, а также оказывают прямое и косвенное стимулирующее влияние на сердце. Поэтому происходит согласованное восстановление функции основных физиологических систем жизнеобеспечения: дыхания и кровообращения. Одновременно с этим восстанавливаются регуляторные механизмы мозга (А. Н. Кудрин, 1954, 1956, 1964, 1975; А. Н. Кудрин, Г. Т. Пономарева, 1964).

При применении комбинированных схем лечения или при составлении комбинированных препаратов и прописей в них целесообразно включать вещества, действующие адекватным образом на главные части той физиологической или биохимической системы, для регулирования которой предназначена препарат.

Явление синергизма, особенно потенцирование, весьма выгодно для организма, так как выраженный или желаемый лечебный эффект можно получить назначением малых доз нескольких веществ, действующих в одном направлении.

Теория синергизма в современном виде представляет собой регулирование ответственных (главных) узлов (частей) физиологической системы и целостности организма с помощью одновременного адекватного (соответствующе-

го) воздействия несколькими подходящими препаратами, при котором достигается синхронная работа всей физиологической системы.

При комбинированном применении каждое из лекарственных веществ называют в малых или средних эффективных дозах. При этом токсическое действие комбинаций не увеличивается, а напротив, уменьшается, так как отдельные ингредиенты комбинации, имея разную структуру молекул, могут обезвреживаться в организме разными путями.

Фармакотерапевтический синергизм развивается и в тех случаях, когда лекарственные вещества действуют на разные части одной функциональной системы. Например, артериальное давление при гипертонии довольно эффективно снижается при применении седативных средств (угнетение сосудосуживающих центров, центральной нервной системы), спазмолитических средств гладкой мускулатуры (угнетение сосудистой стенки) и мочегонных (А. Н. Кудрин, 1964).

Синергизм представляет собой общее биологическое явление и может развиваться на всех уровнях живых систем. При комбинированном применении химиотерапевтических веществ разной структуры и угнетающих разные механизмы эффектов жизнеобеспечения микроорганизмов (Э. Гейл и др., 1975) наступает потенцирование антипаразитарных эффектов. Например, при совместном применении хлорида в 0,1 части и сульфадиазина в 0,25 части от их минимальных доз развивается такой же эффект на плазмодии малярии, как при применении каждого из них в отдельности в минимальных эффективных дозах, т. е. при повышении дозы одного хлорида в 10 раз, а сульфадиазина в 4 раза.

Потенцирование антимикробных эффектов обнаруживается при совместном применении пенициллина со стрептомицином; олеандомицина с препаратами тетрациклинового ряда, а также при комбинировании друг с другом других химиотерапевтических средств (табл. 6). При совместном применении нескольких синергентно действующих химиотерапевтических средств их вводят в организм в малых или средних дозах.

Комбинированное применение химиотерапевтических средств используется как при кратковременно текущих, так и при длительно текущих заболеваниях — туберкулезе, бруцеллезе, пиелонефрите, септическом подостром эндо-

кардите, фурункулезе и др. Например, при подостром септическом эндокардите, вызванном стрептококками, применяют полусинтетические пенициллины со стрептомицином или канамицином. Для лечения туберкулезной инфекции используют изониазид со стрептомицином или ПАСК.

Совместное назначение лекарственных средств производят также для устранения отрицательных проявлений в действии основного препарата. Например, при приеме одного антибиотика широкого спектра действия (тетрациклин и др.) или комбинации их (левомецетин с тетрациклинами) развивается витаминная недостаточность. Для предупреждения витаминной недостаточности дополнительно назначают витамины группы В и С, а для предупреждения развития грибов — противогрибковые препараты (нистатин, леворин и др.).

Вокруг проблемы комбинированного применения лекарственных препаратов ведутся постоянные дискуссии. Рациональное составление медикаментозной комбинации — дело весьма сложное. Поэтому следует вначале апробировать комбинированные препараты в фармакологическом эксперименте и затем рекомендовать те комбинации, которые дают хороший клинический эффект.

Зная экспериментальные данные, врач в индивидуальных случаях сам может составить медикаментозную комбинацию. В общих чертах врачу рекомендуется взять $\frac{1}{2}$ от обычной эффективной дозы одного лекарственного средства и $\frac{1}{2}$ от обычной эффективной дозы другого лекарственного средства, действующего в этом же направлении, например антиаритмически. В таких соотношениях они смешиваются в шприце и вводятся в вену со скоростью наиболее быстро действующего средства до наступления антиаритмического эффекта. При этом может быть израсходовано смеси меньше, чем заготовлено ее, или, судя по эффекту, может быть использована вся смесь. Если смеси понадобилось меньше, то можно взять для последующего введения ее по $\frac{1}{3}$ каждого ингредиента от его обычной эффективной дозы.

Можно применить другой ориентир для выбора отдельных доз ингредиентов смеси. При этом в комбинированный препарат (смесь) включают малые действующие или пороговые дозы каждого препарата в отдельности.

Не следует включать в смесь или применять последовательно друг за другом максимальные терапевтические дозы.

Таблица 6

Совместимость и несовместимость антибиотиков в различных комбинациях (по Н. П. Елинову)

Название антибиотиков	Пенициллин	Ристомин	Неомицин	Стрептомицин	Полимиксин	Эритромицин	Олеандомицин	Тетрациклин	Левомецетин	Экмолин	Мономицин	Сульфаниламиды
Пенициллин	0	+	++	+++	++	±	±	±	±	+++	+++	++
Ристомин	+	0	++	++	++	±	±	±	—	++	++	++
Неомицин	++	++	0	—	—	++	++	++	++	++	—	++
Стрептомицин	+++	++	—	0	+	++	++	±	±	+++	—	++
Полимиксин	++	++	—	+	0	++	++	++	++	++	—	++
Эритромицин	±	±	++	++	++	0	++	++++	++	++	++	++
Олеандомицин	±	±	+++	++	++	++	0	++++	++	++	+++	++
Тетрациклин	±	±	++	±	++	++++	++++	0	++	+++	++	++
Левомецетин	±	—	++	±	++	++	++	++	0	++	++	++
Экмолин	+++	++	++	+++	++	++	++	+++	++	0	++	++
Мономицин	+++	++	—	—	—	++	+++	++	++	++	0	++
Сульфаниламиды	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	0

Обозначения: ++++ наилучшая комбинация; +++, ++ + допустимые комбинации с уменьшающимся эффектом от +++ к ++; — недопустимые комбинации; ± уменьшение эффекта.

так как они в силу синергизма вызывают предельный или чрезмерный эффект и развитие токсического действия. В случае потенцирования чрезмерный эффект может развиться и от применения стандартных доз отдельных ингредиентов смеси.

Рациональное комбинированное применение малых терапевтических доз (начальных доз, указанных в аннотациях) нескольких медикаментов не только обеспечивает устранение или ослабление патогенетических механизмов болезни, но оно не подавляет естественных компенсаторных механизмов тканей, органов и целого организма, направленных против болезни. Комбинированное применение начальных терапевтических доз окажет меньше побочных влияний и не задержит функцию механизмов саногенеза.

При комбинированном применении лекарственных средств нередко может проявиться действие лекарств в противоположном направлении, которое принято называть антагонизмом. В соответствии с приведенными выше руководствами термином антагонизм лекарственных веществ обозначают такое явление, когда конечный эффект бывает меньше суммы эффектов отдельно взятых веществ благодаря тому, что уменьшается действие одного вещества или всех примененных веществ. В последнее время установлено, что при введении в организм двух или более веществ может наступить качественно новое действие, которым не обладает ни один из препаратов, примененных в отдельности (Viars, Seebacher, 1973). В связи с этим термин антагонизм лекарственных веществ можно применять для обозначения уменьшения и извращения эффектов, наступающих при комбинированном применении лекарственных средств. В основе антагонизма лекарственных средств может лежать комплекс фармакокинетических, метаболических и фармакодинамических механизмов. Так как указанные механизмы лекарственного антагонизма развиваются в конкретном организме, то к ним еще прибавляются индивидуальные особенности организма, могущие изменить количественную и качественную сторону фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Поэтому в каждом конкретном случае анализа причин антагонизма требуется учет многих обстоятельств. Антагонизм лекарственных средств является наиболее частой причиной фармакотерапевтической несовместимости лекарственных средств.

Широкое первоначальное стремление врачей к комбинированному применению химиотерапевтических средств в последнее время уменьшилось, так как были изучены взаимодействия их и вскрыты некоторые механизмы отсутствия пользы от комбинированного применения. Химиотерапевтические средства теперь условно разделяют на две группы (табл. 7).

Антибиотики и другие вещества бактерицидного типа действия оказывают угнетающее влияние на микроорганизмы в стадии размножения. Аминогликозидные антибиотики угнетают микроорганизмы как в стадии размножения, так и в стадии покоя. При сочетанном применении антибиотиков группы А друг с другом наступают явления синергизма в виде потенцирования или суммирования. Поэтому комбинированное применение их является рациональным (см. табл. 6, 7), однако из-за усиления отрицательного побочного действия не рекомендуется комбинировать стрептомицин с аминогликозидами, полимиксины с аминогликозидами (см. табл. 6, 7).

Антибиотики бактериостатического типа действия (группа Б) тормозят размножение микроорганизмов, и их рационально комбинировать друг с другом (см. табл. 6, 7), например, выпускаются комбинированные препараты олететрин, олеоморфоциклин.

При комбинировании антибиотиков группы А с группой Б (см. табл. 7) может не проявиться синергизма в их антимикробном эффекте, так как антибиотики группы Б, угнетая размножение микроорганизмов, не создают условий для антимикробного эффекта антибиотиков группы А. В этой связи не рекомендуется комбинировать антибиотики группы А с группой Б, например, левомицетин с ристомидином; пенициллин с макролидами (эритромицин, олеандомицин); пенициллины с тетрациклинами и др. (см. табл. 6, 7).

Из этих правил имеются исключения. Благоприятные результаты получены при бруцеллезе от сочетания тетрациклина (группа Б) со стрептомицином (группа А). При лечении туберкулеза стрептомицин (группа А) назначают в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами (ПАСК, тибон, изониазид, циклосерин), относимыми к группе Б.

Препараты пенициллина нарушают синтез клеточной стенки у размножающихся микробов, поэтому вновь образовавшиеся микробные тела лопаются и погибают. Синтез стенки микроорганизмов нарушают многие антибиотики, их называли антибиотиками бактерицидного типа действия, или антибиотиками группы А (см. табл. 7). Однако ве-

Таблица 7

Распределение химиотерапевтических средств по типам преимущественного действия на микроорганизмы

Антибиотики бактерицидного типа действия (группа А)	Антибиотики бактериостатического типа действия (группа Б)
<p>Препараты пенициллина природные (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин) и полусинтетические</p> <p>Препараты стрептомицина</p> <p>Аминогликозиды (неомицин, канамицин, мономицин)</p> <p>Цефалоспорины (цефалотин, цефалоридин)</p> <p>Ванкомицин</p> <p>Ристомицин</p> <p>Полимиксины</p> <p>Рифампицины</p> <p>Грамицидин С</p> <p>Бацитрацин</p> <p>Нитрофурановые препараты</p> <p>Производные оксихинолина (энтеро-септол, 5-НОК)</p> <p>Неграм</p>	<p>Тетрациклины (тетрациклин, гликоциклин, морфоциклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и др.)</p> <p>Левомицетин, синтомицин</p> <p>Макролиды (эритромицин, олеандомицин)</p> <p>Линкомицин</p> <p>Новобиоцин</p> <p>Флоримицин</p> <p>Циклосерин</p> <p>Сульфаниламидные препараты</p> <p>Изониазид</p> <p>Фтивазид</p> <p>ПАСК</p> <p>Тибон</p> <p>Этамбутол</p>

щества этой группы имеют разные механизмы, препятствующие синтезу микробной стенки, поэтому их рационально комбинировать друг с другом, рассчитывая на потенцирование противомикробного эффекта.

В группу Б включены антибиотики, которые замедляют размножение микроорганизмов, влияя угнетающим образом на ДНК, РНК, синтез ферментов. Их называли антибиотиками бактериостатического типа действия (см. табл. 7).

Установлено, что левомицетин (группа Б) подавляет размножение микроорганизмов и тем самым ограничивает образование субстрата, на который действует пенициллин (группа А). Создается ситуация для «бездеятельности» пенициллина и поэтому в этих условиях в нем нет нужды. В связи с таким положением исследователи пришли к мнению о нецелесообразности комбинированного приме-

ния антибиотиков бактерицидного типа действия (группа А) с антибиотиками бактериостатического типа действия (группа Б) (см. табл. 7).

Не следует комбинировать антибиотики из одной химической группы, например, пенициллины с пенициллинами, аминогликозиды друг с другом. При этом возможно увеличение токсичности.

Не рекомендуется сочетание нитрофуранов с левомицетином и ристомидином из-за возможного усиления отрицательного побочного эффекта на кроветворение. При назначении нитрофуранов и фуранов не следует принимать алкоголь, так как развивается антабусный эффект.

При комбинировании препаратов широкого спектра антимикробного действия, например тетрациклинов и левомицетина, наступает большая вероятность развития дисбактериоза. В связи с этим к ним добавляют противогрибковые антибиотики (нистатин и др.).

Противогрибковая эффективность нистатина снижается глюкозой, поэтому комбинированные препараты антибиотиков с нистатином или один нистатин рациональнее назначать до еды за 30 мин.

Антибиотики (стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин, гентамицин, полимиксин В, бацитрацин, виомицин) усиливают действие мышечных релаксантов и могут на длительный период задерживать восстановление дыхания.

Антибиотики усиливают действие ганглиоблокаторов.

Не следует комбинировать сульфаниламиды с парааминобензойной кислотой, ПАСК, новокаином, новокаиномидом, фолиевой кислотой, которые существенно уменьшают бактериостатические эффекты сульфаниламидных препаратов, так как являются их конкурентными антагонистами. Сульфаниламиды увеличивают токсическое воздействие различных препаратов на костный мозг.

Имеются указания, что при введении антибиотиков в виде эндолумбальных внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций не следует применять парентерально препараты кальция, гидрокортизон, барбитураты, гепарин (Mogel, 1973).

При применении антибиотиков увеличивается токсичность лекарственных веществ на печень, почки, костный мозг. Поэтому нежелательно одновременно с ними назначать цитостатики, фенацетин, амидопирин, атофан, бутадион и др. Антибиотики не следует комбинировать с ново-

**Несовместимость антибиотиков с другими лекарственными препаратами при одновременном
и последовательном применении через рот**

Основная группа лекарственных средств	Представители основной группы	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия	Возможный механизм взаимодействия
<i>Антибиотики</i>				
а) Аминогликозиды	Неомицин	Антикоагулянты не-прямого действия Цефалодрин	Увеличение антикоагулянтного эффекта Нефротоксичность	Неизвестен »
	Канамицин Мономицин Гентамицин	Диуретические средства, выводящие калий; меркузал, промеран, новурит, диакарб, фуросемид, этакриновая кислота (урегит)	Ототоксичность	Аддитивный эффект
	Канамицин	Полимиксин Метициллин	Нефротоксичность Инактивация	Неизвестен Фармацевтическая несовместимость
	Неомицин	Пенициллин	Токсический эффект на желудочно-кишечный тракт	Изменяется всасывание пенициллина
		Стрептомицин	Усугубляется ототоксичность	Синергизм
б) Стрептомицины	Стрептомицин	Кислоты, щелочи, соли, витамин В ₁ , глюкоза, тиосульфатнатрия	Инактивация стрептомицина	Окисление стрептомицина (фармацевти-

		Цититон, лобелин	Угнетение рефлексов с хеморецепторов каротидных клубочков	ческая несовместимость)
		Дитилин, галламин, (ганглиоблокатор, миорелаксант)	Нейромышечная блокада	
в) Тетрациклины	Тетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин	Антациды, содержащие калий, магнезию или алюминий	Уменьшение уровня тетрациклинов в сыворотке крови	Образование не- всасывающих комплексонов в желудочно-кишечном тракте
		Препараты, содержащие железо	То же	
		Натрия гидрокарбонат	Уменьшение уровня тетрациклинов в сыворотке крови	Неизвестен
		Метоксифлуран	Нефротоксичность	»
	Доксициклин (вибрамицин)	Барбитураты	Уменьшение уровня доксициклина в сыворотке крови	Индукция (стимуляция) микросомальных ферментов печени
		Карбамазепин (тинретол) дифенин (противосудорожные)	То же » »	То же » »
	Тетрациклин	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта	Неизвестен
		Пенициллин	Уменьшение антибактериальной активности	Антагонизм (различия в механизме действия)

Основная группа лекарственных средств	Представители основной группы	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия	Возможный механизм взаимодействия
	Хлортетрациклин	Хлорамфеникол (левомицетин), пенициллин	То же	Усиление дисбактериоза
г) Макролиды	Эритромицин	Пенициллин, тетрациклин Фенотиазины	Снижение терапевтического действия Гепатотоксичность	Неизвестен »
д) Цефалоспорины	Цефопридин	Гентамицин Пробенецид Фуросемид (лазикс) Этакриновая кислота	Нефротоксичность Повышение токсичности цефопридина Нефротоксичность То же	Неясен Угнетение почечной экскреции Неизвестен То же
е) Левометицин	Левометицин (хлорамфеникол)	Антикоагулянты непрямого действия Дифенин Толбутамид, хлорпропамид Ристомин	Усиление антикоагулянтного эффекта Токсичность дифенина Увеличение гипогликемического эффекта Токсическое влияние на кровь	Ингибирование микросомальных ферментов То же » » —

ж) Противогрибковые антибиотики	Гризеофульвин	Барбитураты	Снижение уровня гризеофульвина в крови	Индукция микросомальных ферментов печени
	Амфотерицин В	Сердечные гликозиды	Токсичность гликозидов	Гипокальемия
	Гризеофульвин	Антикоагулянты непрямого действия	Уменьшение антикоагулянтного эффекта	—
з) Рифампицины	Рифампицин	ПАСК	Уменьшение всасывания рифампицинов	—
и) Полимиксины	Полимиксин	Дитилин	Апноэ, миастения	Синергентный эффект на нервно-мышечную передачу
к) Антибиотики широкого спектра действия	Тетрациклины: левомицетин, олететрин, неомицин, рондомицин и др.	Антикоагулянты непрямого действия	Увеличение антикоагулянтного эффекта	Уменьшение синтеза витамина К кишечной флоры
л) Линкомицин	Линкомицин	Каолин (белая глина)	Уменьшение уровня линкомицина в крови	Уменьшение всасывания линкомицина
м) Пенициллины	Бензилпенициллин, феноксимбензилпенициллин	Пробенецид	Увеличивается уровень пенициллинов в крови и пролонгируется их действие	Блокируется канальцевая экскреция пенициллина

**Взаимодействие сульфаниламидов и нитрофуранов с некоторыми
лекарственными средствами**

Название препарата основной группы	Взаимодействующие препараты	Эффект взаимодействия	Возможный механизм
Сульфаметоксипирида- зин	Пенициллин	Усиление активности пени- циллина	Уменьшение связыва- ния белками плазмы антибиотика
Сульфафеназол			
Сульфизоксазол (сульфазол)	Сульфаниламидные антидиа- бетические средства: тол- бутамид, хлорпропамид	Усиление гипогликемическо- го эффекта	Изменение связывания с белками плазмы
Сульфизоксазол	Тиопентал	Усиление действия тиопента- ла	Увеличение concentra- ции активного тио- пентала связано с вытеснением его сульфизоксазолом из белкового комплекса
Сульфаниламиды	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия	Перемещение связей с белком
	Барбитураты	Увеличение активности суль- фаниламидов	Потенцирование
	Гексаметилентетрамин (уро- тронин)	Инактивация гексаметилен- тетрамина	Химический антагонизм
	Метотрексат	Повышение токсичности суль- фаниламидов	Перемещение связей с белком

	Пробенецид	Повышение антибактериального эффекта сульфаниламидов	Вытеснение сульфаниламида из белкового комплекса в плазме крови
	Салицилаты	Усиление активности и токсичности сульфаниламидов	Перемещение связей с белком
	ПАСК	Усиление активности сульфаниламидов	
Сульфafenазол	Дифенин	Увеличение эффекта антиконвульсанта	
	Толбутамид	Усиление гипогликемического эффекта	
Сульфатнокарбамид	α -Тубокурарин	Усиление миорелаксирующего действия	Перемещение связей с белком
Фуразолидон	Адреномиметические средства	Гипертонический криз	Быстрое высвобождение норадреналина из депо
Фурадонин	Пробенецид	Уменьшение активности фурадонина	Угнетение канальцевой реабсорбции
	Антациды	Уменьшение активности фурадонина	Уменьшение всасывания фурадонина

каинамидом, хинидином. На их фоне нужна осторожность в применении анестетиков.

Антибиотики угнетают деятельность кишечных бактерий, синтезирующих витамин К. В этой связи эффект антикоагулянтов увеличивается и их нерационально применять или в случае острой надобности следует использовать в малых дозах.

Антибиотики способствуют развитию гипокалиемии и поэтому увеличивают токсичность сердечных гликозидов. Следует вводить уменьшенные дозы сердечных гликозидов и назначать умеренные дозы препаратов калия или соответствующую молочно-растительную диету. Антибиотики усиливают токсичность веществ, которые оказывают угнетающее влияние на почки, улитку уха (угнетение слуха), органы кроветворения.

Противовирусные препараты амантадина нерационально комбинировать с психоаналептическими средствами. Идохуридин несовместим с борной кислотой — вызывает конъюнктивит.

При комбинированном применении противомаларийных препаратов хинина и примахина увеличивается токсичность.

При назначении антигельминтных средств не следует принимать алкоголь, так как он уменьшает антигельминтное действие, увеличивает их токсичность, а при приеме метронидазола наступает антабусный эффект. Барбитураты увеличивают угнетение сердечно-сосудистой системы.

При совместном применении пиперазина с фенотиазиновыми нейролептиками и транквилизаторами может развиться синдром экстрапирамидных расстройств.

Детальное рассмотрение действия многих медикаментов на фоне антибиотиков сделал Hansten (1973). Из представленного материала можно сделать общий вывод, что антимикробные вещества по существу своего действия на клетки животных тканей являются веществами угнетающего типа действия. Поэтому они снижают физиологическую активность клеток и тканей. Благодаря этому чувствительность тканей к угнетающему действию любых фармакологических веществ в определенной степени возрастает.

Антибиотики, вызывая угнетение функций рибосом (Э. Гейл и др., 1975) и метаболизма лекарств, способствуют замедлению их разрушения (Adams, 1975). Антибиотики способны угнетать функцию почек и обладать нефротоксичностью (Villey, 1975]. В связи с этим скорость выделе-

ния лекарственных веществ задерживается. Таким образом, антибиотики способствуют задержке повышенных количеств лекарственных веществ в крови и, следовательно, в тканях. Одновременно с этим они ослабляют функции тканей. Учитывая эти явления, желательно в определенной мере снижать стандартную дозу лекарственных средств, когда они применяются на фоне антибиотиков и других противомикробных и противопаразитарных средств. Противомикробные средства нередко вступают в физико-химические взаимодействия со многими лекарственными средствами (Viars, Seebacher, 1973). Поэтому нерационально вводить другие лекарственные средства в смеси с антимикробными средствами (табл. 8). При необходимости назначения других средств через рот их целесообразно принять поочередно, друг за другом, через промежутки в 30 мин или более. Нередко встречается физико-химическая несовместимость антибиотиков между собой и с другими лекарственными веществами (Mogel, 1973). В связи с этим следует избегать смешения их в одном шприце, а также не принимать вместе через рот. Различные виды взаимодействий антибиотиков с другими группами лекарственных средств и препаратов представлены в табл. 8, а сульфаниламидов в табл. 9.

Глава 14. АНТАГОНИЗМ И СИНЕРГИЗМ ДРУГИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Лекарственные вещества, изменяющие функцию клеток, тканей, органов и функциональных систем организма в противоположных направлениях, ослабляют свои специфические эффекты и не дают желаемого фармакотерапевтического эффекта. В основе этого механизма лежит функциональная нейтрализация противоположных физиологических эффектов. К этому могут добавляться противоположные влияния одновременно применяемых веществ на фармакокинетику, а также влияние на их метаболизм. Неблагоприятные эффекты могут возникнуть в результате потенцирования при одновременном применении повышенных доз синергистов как следствие чрезмерного однонаправленного эффекта, нарушающего регулярные механизмы целостной системы.

Стимуляторы центральной нервной системы и дыхательного центра (аналептики

центральной нервной системы) не следует применять со снотворными, нейролептиками и транквилизаторами, анальгетиками морфиновой группы. Аналептики центральной нервной системы являются антагонистами для всех веществ, вызывающих торможение головного и спинного мозга.

При приеме противовирусного средства — амантадина развивается потенцирование и усиливается психотропный эффект стимуляторов центральной нервной системы.

Трициклические антидепрессанты при совместном применении со стимуляторами центральной нервной системы усиливают свои эффекты и могут возникнуть судороги.

Стимуляторы центральной нервной системы потенцируют действие ИМАО-азы, и при совместном применении могут возникнуть повышение артериального давления, повышение температуры, двигательное возбуждение и судороги. Такая симптоматика может возникнуть при совместном введении кордиамина, кофеина, камфоры, коразола, фенамина, эфедрина и других стимуляторов центральной нервной системы с ИМАО-азы или трициклическими антидепрессантами. Этот пример представляет собой относительную фармакологическую несовместимость. Она будет отчетливее проявляться при применении тех и других препаратов в стандартных и более высоких дозах, а при совместном или поочередном назначении малых терапевтических доз несовместимость может не возникнуть, так как явление потенцирования не превысит физиологических пределов стимулирования центральной нервной системы. Эуфиллин способствует возникновению аритмии сердца при наркотизировании эфиром и фторотаном (галотан).

Психоаналептики (фенамин, эфедрин и др.) являются антагонистами наркотических, снотворных, анальгетических, симпатолитических средств (октадин, α -метилдофа и др.), транквилизаторов, нейролептических средств.

Психоаналептики, обладая симпатомиметической активностью, потенцируют эффекты антидепрессантов, симпатомиметических средств, ИМАО-азы, кофеина и других стимуляторов центральной нервной системы, гормонов щитовидной железы. Поэтому указанные и иные стимулирующие средства в сочетании с психоаналептическими средствами рационально применять в малых терапевтических дозах. Антагонистами психоаналептиков являются адреноблокаторы.

Антидепрессанты трициклические (ими-
зин, имипрамин, амитриптилин и др.) в комбинации с
ИМАО-азы вызывают возбуждение, повышение артериаль-
ного давления, повышение температуры, а в тяжелых слу-
чаях развивается бред, кома и может наступить смерть. Эти
явления возникают вследствие отравления организма ка-
техоламинами, которые выделяются из связанного состоя-
ния трициклическими антидепрессантами и не разрушают-
ся, так как заблокирована активность МАО-азы. Степень
токсических проявлений пропорциональна принятым до-
зам, так как между ними развивается явление выраженно-
го потенцирования.

Антагонистами трициклических антидепрессантов явля-
ются α -метилдофа, резерпин и другие препараты рауволь-
фии, октадин, противосудорожные, антихолинэстера-
зные, алкоголь, салицилаты, бутадиион, поэтому совместно
назначать их не следует.

Трициклические антидепрессанты потенцируют эффек-
ты адренергических средств, анальгетиков, наркотических,
антигистаминных, антигипертензивных, барбитуратов,
транквилизаторов (табл. 10).

В связи с этим указанные препараты можно применять
с осторожностью лишь в малых дозах. Они усиливают эф-
фекты М-холиноблокаторов и ослабляют эффекты М-хо-
линомиметиков.

Антидепрессанты из группы ИМАО-азы (ипразил,
ниаламид, трансамин и др.; табл. 11) вызывают увеличение
эффектов наркотических средств, морфинных анальгетиков, со-
действуя развитию гипотензии, комы, угнетению дыхания.
Они потенцируют действие симпатомиметических средств,
трициклических антидепрессантов, стимуляторов централь-
ной нервной системы (фенамин, кофеин, кордиамин), ги-
погликемических препаратов (антидиабетических средств
для приема внутрь и инсулина), алкоголя, нейролептиков
и транквилизаторов, индэрала (пропранолола).

ИМАО-азы содействуют накоплению в мозге и других
органах катехоламинов и серотонина. Поэтому эффекты
указанных средств, тирамина, психоаналептиков на цент-
ральную нервную систему усиливаются.

ИМАО-азы усиливают эффект ганглиоблокаторов, мо-
гут изменять эффекты сосудистых средств. В этой связи их
следует применять в малых дозах. Не следует применять
пищевые продукты, богатые тирамином (сыр сорта чедер
и другие сорта сыра, печень птиц).

Взаимодействие антидепрессантов с другими лекарственными средствами

Основная группа лекарственных средств	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия	Возможный механизм взаимодействия
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, дезимипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин	Барбитураты	Усиление действия барбитуратов	Потенцирование
	α -адреномиметические средства	Взаимное усиление действия применяемых препаратов	Потенцирование Повышение чувствительности адренорецепторов
		Взаимное изменение (усиление или ослабление эффектов)	Не установлен
	Противосудорожные средства	Ослабление противосудорожного эффекта или его извращение: усиление эпилептиформных судорог	» »
	Антигистаминные средства	Усиление парасимпатических эффектов	Потенцирование
	Антипаркинсонические средства	То же	»
	Хлороформ	Усиление гепатоксического действия хлороформа	»
	Анальгетики наркотического ряда	Усиление анальгетического эффекта	
	Нейролептики типа резерпина	Некоторые извращения гипотензивного и психотроп-	Изменение содержания катехоламинов и

		ного действия резерпина	изменение чувствительности адренорецепторов
Нейролептики производные фенотиазина (аминазин)		Ортостатическая гипотония, задержка мочеиспускания, глаукома	Не установлен
α -Метилдофа		Ослабление действия α -метилдофы	Антагонизм
Тирамин		Гипертонические кризы	Потенцирование
Тироксин		Взаимное усиление активности применяемых средств	Повышение чувствительности адренорецепторов
Антикоагулянты нового ряда	дикумари-	Усиление действия антикоагулянтов	Уменьшение метаболизма антикоагулянтов и увеличение их уровня в плазме
Психостимуляторы (дил, фенамин)	(мери-	Гипертонические кризы, судороги. Психомоторное возбуждение	Торможение обратного захвата норадреналина адренергическим нейроном и усиление эффекта симпатомиметического средства
Транквилизаторы (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам)		Взаимное усиление психотропного эффекта принимаемых средств	Потенцирование
Гуанетидин (октадин)		Ослабление гипотензивного действия	Антагонизм

Взаимодействие ингибиторов моноаминоксидазы с другими лекарственными средствами

Основная группа лекарственных средств	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия	Возможный механизм взаимодействия
Ингибиторы МАОазы: ипразид, фенизин, индопан, ниламид, этрипамин, изокарбосазид, паргалин, модалин	Трициклические антидепрессанты: имизин, амитриптилин, азафен	Гипертонические кризы, гипертермия, коллапс, кома, смерть	Торможение ферментов, повышение содержания биогенных аминов в мозге, крови, повышение чувствительности адренорецепторов
	Фенамин и его производные	Гипертензия, гипертермия, судороги, кома, смерть	То же
	Эфедрин	Резкое повышение артериального давления	Накопление норадреналина, повышение содержания свободного норадреналина
	Меридил, пиридрол	Гипотензия, гипертензия, кома, смерть	Повышение содержания норадреналина в мозге, плазме, крови
	Кордиамин	Повышение артериального давления, сердечная аритмия	Фармакологически не установлен
	Тирамин и тираминсодержащие продукты: сыр, сухое вино, печень, шоколад и др.	Гипертонические кризы, судороги	Торможение ферментов
1-ДОФА		Судороги, психомоторное возбуждение, рвота	Торможение фермента, накопление катехоламинов

Кофеин	Повышение артериального давления	Торможение ферментов
α -Метилдофа	Гипертонические кризы, сердечная аритмия, галлюцинации	Повышение содержания свободных катехоламинов
α -адреномиметические средства (норадреналин, мезатон)	Усиление эффектов α -адреномиметических средств	Потенцирование
β -Адреномиметические средства (изадрин)	Усиление эффектов β -адреномиметических средств	»
β -Адреноблокаторы (пропранолол)	Угнетение сердечной деятельности, ослабление анти-депрессивного эффекта ингибиторов МАО-азы	Не установлен
Метионин	Повышение артериального давления, гипертермия, геморагии мозга, асфиксия, кома, смерть	Потенцирование
5-Окситриптофан, 1-триптофан (эксперимент на животных)	Судороги, диарея	Потенцирование
Анальгетики наркотического ряда (морфин, декстроморамид, пентазацин)	Повышение или понижение артериального давления, судороги, гипертермия, психомоторное возбуждение, кома, смерть	Не установлен
Алкоголь этиловый	Усиление действия алкоголя, повышение артериального давления	Повышение содержания катехоламинов и серотонина

Основная группа лекарственных средств	Взаимодействующие препараты	Эффекты взаимодействия	Возможный механизм взаимодействия
	Наркозные средства (диэтиловый эфир, хлороформ)	Усиление действия наркотических средств, снижение артериального давления, депрессия, асфиксия, кома	Угнетение метаболизма
	Циклопропан	Повышение артериального давления, сердечная аритмия	Потенцирование
	Кокаин	Усиление эффектов кокаина, судороги, повышение артериального давления	Повышение чувствительности адренорецепторов, повышение содержания катехоламинов в плазме крови
	Хлоралгидрат	Повышение артериального давления, усиление действия хлоралгидрата	Потенцирование
	Резерпин	Извращение действия резерпина, гипертонический криз, гипертермия, судороги, кома, смерть	Накопление больших количеств катехоламинов в мозге
Нейролептики фенотиазинового ряда		Усиление антипсихотического, антидепрессивного и экстрапирамидного эффектов	Торможение активности и выработки микросомальных ферментов
Транквилизаторы (диазепам, тазепам, эуноктин)		Усиление действия транквилизаторов	Торможение ферментов

Антикоагулянты ринового ряда	кума-	Усиление действия гулянтов	антикоа-	Не установлен
Инсулин		Усиление гипогликемии		Потенцирование
Симпатолитические сред- ства (октадин)	сред-	Повышение артериального давления, фибрилляция желудочков, галлюцина- ции, кома, смерть		Повышение содержания цир- кулирующих в крови кате- холаминов
Бензогексоний (ганглио- блокаторы)	(ганглио-	Сердечно-сосудистый коллапс		Потенцирование
Диуретические средства (фуросемид)	средства	Понижение артериального давления	артериального	Аддитивный синергизм
Окситоцин		Повышение артериального давления	артериального	Потенцирование
Парасимпатолитики (ат- ропин)	(ат-	Тахикардия, сердечная арит- мия	миоре-	»
Курареподобные (d-ту- бокурарин)	(d-ту-	Усиление действия миоре- лаксантов		»
Новокаин		Усиление действия новокаи- на	новокаи-	»
Антипаркинсонические средства (динезин)		Судороги		Не установлен
Антигистаминные сред- ства (дипразин)	сред-	Повышение артериального давления	артериального	Повышение содержания нор- адреналина
Хингамин		Усиление действия и ток- сичности хингамина		Торможение ферментов пе- чени
Барбитураты		Усиление действия барбиту- ратов	барбиту-	Торможение микросомальных ферментов печени

Взаимодействие нейролептических средств

Название препарата основной группы	Взаимодействующие препараты	Характер взаимодействия	Возможное клиническое (экспериментальное) проявление эффекта
Нейролептические средства	Адреналин		Уменьшение батмотропного действия адреналина
	Алкоголь	Потенцирование	Усиление действия алкоголя
	Анальгетики	»	1. Усиление анальгезирующего действия и токсичности анальгетиков 2. С морфином по его действию на бронхи
	Наркозные средства	»	Усиление действия наркотических средств
	Гипотонические средства	»	Усиление гипотензии
	Антипаркинсонические средства	Антагонизм	1. Уменьшение экстрапирамидного действия нейролептических средств 2. Усиление антипаркинсонического действия
	Диуретические средства (тиазидовые)	»	Понижение артериального давления
	Снотворные ИМАО-зы	Потенцирование	Усиление снотворного эффекта Усиление действия центральных и периферических гипотонических средств
	Инсектициды	»	Повышение токсичности инсектицидов
	Нейролептические средства	Суммирование	Усиление антипсихотического действия обоих препаратов

	Холиноблокаторы	Потенцирование	Усиление периферических эффектов холиноблокаторов
	Седативные средства	Синергизм	Усиление седативного эффекта
	Симпатомиметические средства	Антагонизм	Ослабление действия симпатомиметических средств
	Сосудорасширяющие	Суммирование	Усиление гипотензии
	Антикоагулянты непрямого действия	Антагонизм	Уменьшение эффекта антикоагулянтов, так как многие нейролептические средства стимулируют микросомальные ферменты печени, которые инактивируют непрямые антикоагулянты
Группа бутирофенонов	Галлюциногены	Антагонизм	Уменьшение галлюцинаций
Галоперидол	Противосудорожные средства	Потенцирование	Усиление противосудорожного действия антиконвульсантов
	Фенилин	Антагонизм	Вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, уменьшающих действие антикоагулянтов
Группа фенотиазинов	Ацетилхолин	»	Уменьшение периферических эффектов ацетилхолина
	Холиномиметики	»	Уменьшение действия холиномиметических средств
	Холиноблокаторы (атропин)	Потенцирование	Усиление их влияния на ЭЭГ
	Противосудорожные	Антагонизм	Усиление судорог
	Курареподобные вещества	Усиление	Усиление действия кураре
	Антипаркинсонические средства	Потенцирование	Усиление действия антипаркинсонических препаратов
	Аналептики (дыхательные)	Антагонизм	1. Уменьшение действия аналептиков.
		Потенцирование	2. Усиление их судорожного действия

Название препарата основной группы	Взаимодействующие препараты	Характер взаимодействия	Возможное клиническое (экспериментальное) проявление эффекта
	Антигистаминные препараты	»	Усиление антигистаминного эффекта
	Ненаркотические анальгетики, жаропонижающие средства	»	Усиление гипотермии
	Психостимуляторы	Антагонизм	Уменьшение возбуждения и токсичности
	Серотонин	»	Уменьшение действия серотонина
	Пиперазин	»	Усиление экстрапирамидных проявлений
	Хинидин	Потенцирование эффектов хинидина	эф- Усиление антихолинергического, гипотензивного и отрицательного инотропного действия на сердце. Вызываемая феноптиазинами желудочковая тахикардия не снимается хинидином
	Инсулин	Антагонизм	Уменьшение гипогликемического действия инсулина
Аминазин	Симпатолитические средства	Антагонизм (извращенная реакция)	Повышение артериального давления
Аминазин	ДЛК	Антагонизм	Взаимоослабляющее действие препаратов
Аминазин	Сердечные гликозиды	»	Уменьшение положительного кардиотропного действия сердечных гликозидов

Мепазин, метеразин, трифлазин, трифлупромазин	Центральные анальгетические средства	»	Уменьшение действия	анальгезирующего
Резерпиновые производные	Адреномиметические средства (адреналин, норадреналин)	Потенцирование	Усиление	адреномиметических эффектов
	Фенамин	Антагонизм	Уменьшение	психотропного действия фенамина
	Наркозные средства	Усиление	Усиление	действия наркозных средств и повышение тонуса парасимпатической нервной системы, брадикардия
	Местные анестетики	Антагонизм	Уменьшение	токсичности местных анестетических средств
	Противосудорожные	»	Уменьшение	противосудорожного действия антиконвульсантов
	Антигистаминные препараты	Потенцирование	Усиление	психотропного действия резерпинов
	Барбитураты	Антагонизм	Уменьшение	противосудорожного действия барбитуратов
	Нейролептические средства	Синергизм	Усиление	антипсихотического и сердечно-сосудистого действия
	+ИМАО-азы	Потенцирование	Усиление	психоаналептического действия ИМАО-азы
	+имипрамин	Антагонизм	Уменьшение	седативного эффекта резерпина
	+LSD ₂₅ (ДЛК)	Антагонизм	Усиление	галлюцинаций
	Холиноблокаторы		Преобладание	парасимпатомиметического действия над сдерживающим влиянием холиноблокаторов
	Холиномиметические средства	Потенцирование	Усиление	периферического действия холиномиметических средств

Название препарата основной группы	Взаимодействующие препараты	Характер взаимодействия	Возможное клиническое (экспериментальное) проявление эффекта
β-адренолитические средства (индерал)	Синергизм		Усиление сердечно-сосудистого действия индерала
Симпатомиметические средства (непрямые)	Антагонизм		Уменьшение эффектов симпатомиметических средств
Сосудосуживающие средства не симпатомиметической природы	Потенцирование		Усиление сердечно-сосудистого действия сосудосуживающих средств несимпатомиметической природы
Вещества, вызывающие отрицательный инотропный эффект	»		Усиление отрицательного инотропного действия на сердце
+ Гуанетидин (октадин)	Взаимное потенцирование эффектов		Усиление сердечно-сосудистого действия симпатолитического средства и психотропного эффекта резерпина
Коразол, кофеин, камфора, кордиамин	Повышение чувствительности к судорожному действию аналептических средств		Усиление судорожного действия аналептических средств
Стрихнин	Антагонизм		Уменьшение судорожного действия стрихнина
Сердечные гликозиды (наперстянка)	Синергизм		Повышает токсичность сердечных гликозидов, усиливает развитие брадикардии
Морфин	Потенцирование		Усиление парасимпатомиметических эффектов морфина
Хинидин	»		Усиление периферического парасимпатического действия

Нейролептические средства — эта большая группа средств включает бутирофеноны, фенотиазины, резерпин. Нейролептические средства проявляют антагонизм с симпатомиметическими средствами (фенамин, эфедрин, норадреналин, адреналин), психостимуляторами, аналептиками, рвотными средствами. Нейролептические средства, блокируя α -адренорецепторы, ослабляют эффекты адреномиметических средств. Нейролептические средства потенцируют эффекты средств, угнетающих центральную нервную систему: наркотических, снотворных, анальгетиков, седативных, алкоголя, противогипертензивных средств, ИМАО-азы, антигистаминных. Поэтому препараты из указанных групп средств рационально назначать с нейролептическими средствами в малых терапевтических дозах.

Нейролептические средства при совместном применении с антипаркинсоническими средствами ослабляют свой антипсихотический эффект.

Нейролептические средства из группы бутирофенонов (галоперидол) потенцируют эффекты противоэпилептических средств, а нейролептические средства из группы резерпина, напротив, ослабляют. Препараты раувольфии и резерпина действуют в течение нескольких недель после прекращения лечения. Они повышают чувствительность к М-холиномиметическим веществам (табл. 12).

Транквилизаторы (мепротан, либриум, амизил, триоксазин и др.) являются антагонистами симпатомиметических средств, парасимпатомиметических средств, стимулирующих центральную нервную систему. Поэтому они фармакологически несовместимы (табл. 13).

Транквилизаторы, являясь веществами седативного (успокаивающего) действия, потенцируют эффекты угнетающих средств: нейролептиков, анальгетиков, снотворных, антигистаминных, антигипертензивных, антидепрессантов, алкоголя. В связи с этим указанные группы веществ рационально применять в уменьшенных дозах.

Снотворные являются антагонистами стимуляторов центральной нервной системы (аналеptических средств центральной нервной системы и психоаналеptических средств). Барбитураты, особенно фенобарбитал, вызывают индукцию ферментов, разрушающих лекарства. В связи с этим эффект лекарств при совместном курсовом применении с барбитуратами уменьшается, а после отмены барбитуратов развивается токсическое действие в силу уменьшения метаболизма вещества.

Взаимодействие транквилизаторов с другими лекарственными препаратами

Название препарата основной группы	Взаимодействующие препараты	Характер взаимодействия	Возможное клиническое (экспериментальное) проявление эффекта
Транквилизаторы	Алкоголь Анальгетики	Аддитивный эффект Потенцирование	Усиление действия алкоголя Усиление анальгезирующего действия
	Наркозные	»	Усиление наркотического эффекта
	Антигистаминные средства	»	Усиление транквилизирующего действия
	Гипотензивные средства	»	Усиление действия гипотензивных препаратов
	Снотворные	»	Усиление снотворного эффекта
	Нейролептические средства и транквилизаторы	Синергизм	Взаимное усиление психолептического действия взаимодействующих препаратов
Бензодиазепины (эленум, седуксен, эуноктин)	Судорожные средства	Частичный антагонизм	Уменьшение судорожного действия
Амизил, метамизил	Парасимпатомиметические средства	Антагонизм	Уменьшение действия парасимпатических средств
Транквилизаторы с М-холиноблокирующим действием	М-холинопозитивные нейролептические средства (аминазин, галоперидол, дроперидол и др.)	»	Ослабление психолептического действия нейролептических средств
Мепротан, седуксен	Антикоагулянты не прямые	»	Уменьшение эффекта антикоагулянтов, так как многие психолептические средства стимулируют мн.

Элениум, седуксен	Противосудорожные	»	кросомальные ферменты печени, которые инактивируют непрямые антикоагулянты
	Барбитураты		Уменьшение противосудорожного действия вследствие индукции микросомальных ферментов печени
	Курареподобные средства	Потенцирование	Ослабление эффекта барбитуратов вследствие индукции микросомальных ферментов печени
			Усиление действия кураре
Гидроксазин	α -адреномиметические средства	Антагонизм	Уменьшение тонизирующего действия α -адреномиметических средств
	Барбитураты	Потенцирование	Усиление угнетающего действия барбитуратов на центральную нервную систему
	Холиномиметические средства	Антагонизм	Уменьшение М-холинэргического действия холиномиметических средств
	Гистамин	»	Уменьшение действия гистамина
	Серотонин	»	Уменьшение действия серотонина
	Симпатомиметические средства	»	Уменьшение тонизирующего действия симпатомиметических средств
Мепротан	Антикоагулянты	»	Уменьшение действия антикоагулянтов, барбитуратов и аминазина вследствие индукции микросомальных ферментов печени
	Барбитураты	»	
	Аминазин	»	
	Психоаналептические средства	»	Уменьшение транквилизирующего действия мепротана

Снотворные потенцируют эффекты противоэпилептических, антигистаминных, нейролептических, анальгетических средств, транквилизаторов, антипиретических средств, ганглиоблокаторов, ИМАО-азы, алкоголя, наркотических средств.

Наркотические средства несовместимы со стимуляторами центральной нервной системы. При циклопропановом наркозе аминазин увеличивает возбудимость сердца, а симпатомиметические средства (адреналин, норадреналин, изадрин) могут легко вызвать аритмию. Наркотические средства усиливают эффекты непрямых антикоагулянтов, гипотензивных, нейролептических и всех средств, угнетающих центральную нервную систему и сердце, а также миорелаксантов.

Галогенсодержащие препараты (хлороформ, фторотан и др.) создают условия для возникновения аритмии сердца под влиянием адреномиметиков.

Релаксанты скелетной мускулатуры с антидеполяризующим действием (тубокурарин, диплацин, парамион и др.) несовместимы с ингибиторами холинэстеразы (эзерин, прозерин), гепарином, строфантином. Усиливают и удлиняют их действие антибиотики группы стрептомицина, мономицина, полимиксина, ионы магния. Ослабляют действие ионы кальция, ингибиторы холинэстеразы.

Анальгетики морфиновой группы являются антагонистами стимуляторов центральной нервной системы, АКТГ, кортикостероидов.

Они потенцируют эффекты ненаркотических анальгетиков и антипиретиков, антидепрессантов, наркотических, нейролептиков, транквилизаторов, снотворных. При совместном применении их дозы снижают. Нерационально применять морфин с индералом и другими блокаторами β -адренорецепторов.

Анальгетические средства неморфиновой группы (производные пиразолон и анилина) усиливают эффекты морфиновой группы анальгетических, антигистаминных средств, снотворных, нейролептиков, транквилизаторов.

Салицилаты увеличивают токсические эффекты трициклических антидепрессантов, кортикостероидов, сульфаниламидов, тиреоидных препаратов, усиливают действие антикоагулянтов, бутадiona. Поэтому рационально уменьшать дозы препаратов при их совместном или последовательном применении.

Нерационально комбинировать салицилаты при их длительном приеме со щелочами по причине увеличения риска раздражения слизистой оболочки желудка и образования язвы, а также ускорения выделения их с мочой.

Салицилаты находятся в антагонизме с атофаном и другими синтетическими препаратами, способствующими выделению мочевой кислоты и удалению мочевых конкрементов (камней) из почек. Поэтому их нерационально применять совместно. Более редкие случаи взаимодействия салицилатов представлены в монографии М. А. Ясиновского с соавт. (1975).

Противовоспалительные средства (амидопирин, анальгин, бутадиион, реопирин и др.).

При приеме их с салицилатами, сульфаниламидами и другими миелотоксическими веществами может увеличиться токсическое влияние на костный мозг. При назначении их с салицилатами и сульфаниламидами происходит задержка уратов в крови. У них наблюдается антагонизм с салуретиком дихлотиазидом (гипотиазид) за счет угнетения его мочегонного эффекта. При длительном назначении их увеличивается разрушение стероидных гормонов (глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестерона, андрогенов), антикоагулянтов и других лекарств за счет индуцирования ферментов, разрушающих лекарства.

При совместном назначении с трициклическими антидепрессантами увеличивается всасывание в кишечнике противовоспалительных средств и поэтому может возрасти их токсичность. Они усиливают эффекты противодиабетических средств.

Противогистаминные средства являются антагонистами промедола, рвотных средств, гепарина, прямых антикоагулянтов, парасимпатических средств. Они усиливают действие трициклических антидепрессантов, барбитуратов, нейтролептиков, транквилизаторов, увеличивают токсичность стрептомицина, неомицина, канамицина.

Противоэпилептические средства не следует применять с антидепрессантами, морфином и его препаратами, фенотиазиновыми нейтролептиками, триоксазином, резерпином. Дифенин не следует применять с галогенсодержащими наркозными средствами (хлороформ, фторотан, хлорэтил), так как при этом увеличивается возбудимость сердца и усиливается действие наркозных средств. Дифенин увеличивает токсичность сульфаниламидов.

Противопаркинсонические средства (циклодол, динезин, тропацин и др.), обладая центральным М-холиноблокирующим действием, проявляют антагонизм с парасимпатомиметическими антихолинэстеразными средствами. При совместном назначении их с нейтролептиками и транквилизаторами наступает усиление эффектов последних. Они потенцируют эффекты антигистаминных средств, холиноблокаторов, снотворных.

М-холиноблокаторы (препараты атропина, скополамина, платифиллина, синтетические: арпенал, бензацин, апрофен и др.) являются антагонистами холиномиметиков, антихолинэстеразных препаратов и влияний парасимпатической системы. Они ослабляют действие морфина, кофеина, способствуют нарушению ритма сердца при приеме препаратов дигиталиса. Усиливают эффекты β -адреномиметических средств. Потенцируют эффекты барбитуратов, ганглиоблокаторов, трициклических антидепрессантов и антигистаминных средств.

М-холиномиметики (парасимпатомиметики) несовместимы с М-холиноблокаторами, конкурентными миорелаксантами (тубокурарин, диплацин и др.), ганглиоблокаторами, β -адреноблокаторами.

Антихолинэстеразные средства (эзерин, прозерин, фосфорорганические и др.) являются антагонистами противосудорожных, трициклических антидепрессантов, антипаркинсонических, они имеют такую же несовместимость, как и М-холиномиметики. Они несовместимы с мышечными релаксантами дипольяризирующего типа действия (дитилин, синонимы: суксаметоний, листенон, мио-релаксин и др.), М-холиноблокаторами, ганглиоблокаторами, β -адреноблокаторами.

Ганглиоблокаторы тормозят передачу возбуждения в вегетативных ганглиях за счет блокады в нейронах Н-холинорецепторов. Их антагонистами являются антихолинэстеразные средства (эзерин, прозерин и др.) и стимуляторы ганглиев. При применении ганглиоблокаторов усиливаются эффекты адреномиметиков и парасимпатомиметиков на сердце и сосуды. Они обнаруживают синергизм с антигистаминными средствами, наркозными, снотворными, нейтролептиками, трициклическими антидепрессантами, местными анестетиками, сосудорасширяющими и гипотензивными средствами.

Ганглиостимуляторы (лобелин, цитизин, никотин и др.) являются антагонистами ганглиоблокаторов,

симпатолитиков, адrenoблокаторов и холиноблокаторов. Они ослабляют эффекты противогипертензивных и сосудорасширяющих средств, снотворных, гепарина. Во время назначения противопаркинсонических и противоэпилептических средств усиливается судорожное действие никотина. Следует воздерживаться от курения во время назначения нейротропных и сердечно-сосудистых лекарственных средств.

Симпатолитики (октадин, орнид, α -метилдофа и др.) тормозят функцию эфферентных окончаний симпатических нервов. Их антагонистами являются фенамин, стимуляторы центральной нервной системы, ганглиостимуляторы, трициклические антидепрессанты. Они потенцируют эффекты наркотических, нейролептиков, блокаторов α - и β -адренорецепторов, сосудорасширяющих, диуретиков, ганглиоблокаторов, М-холиномиметиков.

Блокаторы α -адренорецепторов (дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, тропafen, фентоламин и др.) несовместимы с адреномиметиками (адреналин и другие катехоламины), ангиотензином, ганглиостимуляторами.

Блокаторы β -адренорецепторов (индерал и др.) несовместимы со стимуляторами β -адренорецепторов (изадрин и др.), бронхорасширяющими средствами. На их фоне возникает бронхосуживающее действие адреналина и они потенцируют эффекты бронхосуживающих веществ и воздействий. Поэтому при бронхиальной астме и спастическом бронхите их не следует применять. Кортикостероидные препараты с ними находятся в антагонизме. Они потенцируют эффекты наркотических, барбитуратов, М-холиномиметиков, антихолинэстеразных, гипогликемических.

Адреномиметики (симпатомиметики): адреналин, норадреналин, эфедрин, изадрин и др. Их антагонистами являются блокаторы α - и β -адренорецепторов. Несовместимы с циклопропаном, хлороформом, фторотаном (вызывают аритмию сердца). Они проявляют антагонизм с диуретиками, инсулином, нейролептиками, парасимпатомиметиками, миорелаксантами. Их эффекты потенцируются М-холиноблокаторами, ИМАО-азы, ганглиоблокаторами, трициклическими антидепрессантами, стимуляторами матки, тиреоидными препаратами, алкалоидами раувольфии.

Кардиотонические средства из группы сердечных гликозидов (препараты ряда дигиталиса, строфанта и адониса) нерационально комбинировать с блокаторами α - и

β -адренорецепторов по причине усиления возможного аритмогенного эффекта сердечных гликозидов. Их антагонистами являются наркотические, барбитураты, местные анестетики, соли калия, резерпин, новокаин, спиронолактон, лазикс, этакриновая кислота. Сердечные гликозиды уменьшают действие антикоагулянтов. Они потенцируют эффекты блокаторов β -адренорецепторов, аймалина, резерпина, антихолинэстеразных, М-холиномиметиков, солей кальция (вводить их осторожно и лишь в малых дозах). Следует с осторожностью назначать салуретики в связи с выделением калия из организма и повышением токсичности сердечных гликозидов.

Любые гипотензивные средства, снижая выведение сердечных гликозидов почками, способствуют накоплению их в организме и, таким образом, могут увеличить токсичность сердечных гликозидов. Пуриновые диуретики с гипотензивным действием (эуфиллин и др.), назначаемые с гликозидами, могут способствовать раннему появлению эктопических ритмов и повышению их токсичности. Бутадион и фенobarбитал активно индуцирует синтез ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, в том числе и сердечные гликозиды. Поэтому при совместном назначении с бутадионом или фенobarбиталом доза сердечных гликозидов увеличивается. При отмене бутадиона или фенobarбитала дозу гликозидов уменьшают, чтобы избежать чрезмерного накопления их в организме и кардиотоксического действия. Глюкокортикоиды и салицилаты повышают толерантность к сердечным гликозидам.

Адреномиметики, особенно β -адреностимуляторы (изадрин, оксифедрин и др.), повышают токсичность сердечных гликозидов, способствуя появлению желудочковых тахикардий. Некоторые детали изменения эффектов при совместном применении сердечных гликозидов с другими препаратами имеются у Б. Е. Вотчала (1965), в статье Б. Е. Вотчала и М. Е. Слуцкого (1967), Н. Н. Савицкого (1974). Наиболее часто встречающиеся взаимодействия сердечных гликозидов представлены в табл. 14.

Антиаритмические средства снижают возбудимость сердца (отрицательное батмотропное действие). Поэтому они несовместимы со всеми средствами, вызывающими повышение возбудимости сердца (адреномиметики, тиреоидные препараты, кофеин, кордиамин, коразол, М-холиноблокаторы и др.). Нерационально применение антиаритмических средств с сердечными гликозидами. Под

Взаимодействие сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами

Показатели, виды, уровни и критерии взаимодействия	Взаимодействующий компонент	Последствие взаимодействия
Фармакокинетические показатели («Судьба» гликозидов в организме)		
1. Всасывание в кишечнике	Адсорбенты, слабительные, холинергические, неомицин	Снижение скорости всасывания
2. Кишечная реабсорбция (кишечно-печеночная циркуляция) дигитоксина	То же Антихолинергические	Уменьшение реабсорбции Увеличение реабсорбции
3. Связывание гликозидов в миокарде	Инсулин Дифенин, калий	Увеличение связывания Уменьшение связывания
4. Метаболизм гликозидов в печени	Фенобарбитал, дифенин, бутадиион	Стимуляция метаболизма
5. Почечная экскреция	Гипотензивные	Снижение экскреции
Фармакодинамические и токсикологические показатели		
1. Положительный инотропный эффект гликозидов	Инсулин, глюкагон, кальций, индерал, верапамил, резерпин	Усиление эффекта Ослабление (антагонизм)
2. Торможение гликозидами атриовентрикулярного возбуждения	Индерал, хинидин, новокаинамид, резерпин Дифенин, лидокаин	Усиление торможения (синергизм) Без существенного изменения
3. Аритмогенное действие гликозидов	Дифенин, лидокаин, индерал Адренергические средства, кальций, стимуляторы центральной нервной системы (фенамин), эуфиллин, циклопропан, диуретики, дихлотиазид	Уменьшение аритмогенного действия Отягощение аритмии
4. Токсичность сердечных гликозидов	Дифенин, фторотан	Снижение токсичности

Показатели, виды, уровни и критерии взаимодействия	Взаимодействующий компонент	Последствие взаимодействия
5. Терапевтическая широта гликозидов	Кальций, адренергические препараты, гепарин Дифенин	Повышение токсичности Увеличение терапевтической широты
6. Толерантность (переносимость) больных к сердечным гликозидам	Глюкокортикоиды, салицилаты (противоревматические средства), кислород	Повышение толерантности

влиянием сердечных гликозидов происходит замедление атрио-вентрикулярного проведения импульсов. Антиаритмические вещества действуют также в этом направлении. Между ними возникает синергизм, который может ухудшить состояние. При дигиталисовых аритмиях происходит замедление проведения в системе Гиса — Пуркинье и в миокарде желудочков. Под влиянием хинидина и новокаинамида оно увеличивается и отягощает состояние. Поэтому их нерационально применять для лечения дигиталисовых аритмий. Антиаритмические вещества вызывают ослабление сокращений миокарда (отрицательный инотропный эффект). Поэтому все препараты, вызывающие угнетение миокарда, являются синергистами в этом отношении. Среди них можно указать М-холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, симпатолитики, резерпин и другие препараты раувольфии, наркотические средства. Угнетение сокращений миокарда при применении антиаритмических средств представляет собой нежелательное побочное действие. В связи с этим не следует усиливать его другими средствами. Все препараты, вызывающие гипокалиемию, несовместимы с антиаритмическими средствами, так как калий подавляет активность эктопических водителей ритма. Антиаритмические средства усиливают действие препаратов магния. Данные о взаимодействии антиаритмических средств представлены в табл. 15, составленной с использованием материалов Ж. К. Асланянц (1973), С. Г. Можеева, (1973); А. Н. Кудрина и соавт. 1975; Hansten (1973); Viars,—Seebacher (1973); Prescotty (1974).

Коронарорасширяющим средствам из группы нитропроизводных оказывают антагонистическое влияние

Антиаритмические препараты

Взаимодействие антиаритмических средств между собой

Антиаритмические средства	Комбинируемые препараты и их последствия		
	индерал (анаприлин, пропранолол, обзидан)	ксикаин (лидокаин, ксилокаин)	гликозиды наперстянки
Хинидин	Усиление отрицательного инотропного действия на сердце. Комбинация применяется при формах тахикардии, трудно поддающихся лечению		Сильно выраженная брадикардия или парадоксальная тахикардия
Новокаионамид	Уменьшение сердечного выброса, вызванного пропранололом	Возможно суммирование побочных неврологических эффектов обоих препаратов	
Гликозиды дигиталиса	Несмотря на то что пропранолол применяется при лечении дигиталисных аритмий, он может потенцировать брадикардию, вызванную дигиталисом		

Взаимодействие антиаритмических средств с другими группами лекарственных препаратов

Антиаритмические средства	Комбинируемые препараты и их последствия					
	блокаторы холинорецепторов	стимуляторы холинорецепторов, ингибиторы холинэстеразы	релаксанты скелетной мускулатуры	стимуляторы β -адренорецепторов	ингибиторы MAO-зы	симпатомиметики (адреномиметики)
Хинидин	Суммирование ваголитических эффектов	Антагонизм	Потенцирование (остановка дыхания)	Антагонизм		Антагонизм
Новокаинамид	Суммирование эффектов	»	То же			
Индерал	Уменьшение парасимпатомиметических эффектов индерала (уменьшение брадикардии)	Синергизм (увеличение брадикардии)		Антагонизм	Опасная комбинация (гипертонические кризы, остановка сердца)	Уменьшение эффектов адренергической стимуляции

Продолжение

Антиаритмические средства	Комбинируемые препараты и их последствия			
	морфин	декстрамораид и другие средства для внутривенного наркоза	препараты, вызывающие гипокалемию	антибиотики
Хинидин			Антагонизм	Опасная комбинация с антибиотиками — аминогликозидами (канамицин, неомицин)
Новокаиномид			Антагонизм	Опасная комбинация с канамицином, неомицином
Индерал	Смертельно опасная комбинация	Потенцирование гипотензивного эффекта	Антагонизм	

Антиаритмические средства	Комбинируемые препараты и их последствия					
	антидиабетические	фенотиазины	резерпин	гипотензивные	антикоагулянты кумариновой группы	тиазидовые диуретики, щелочи
Хинидин		Суммирование угнетающих эффектов на сердце	Алкалоиды раувольфии при одновременном применении с хинидином вызывают аритмии	Суммирование гипотензивного эффекта	Суммирование гипопротромбемических эффектов	Уменьшение экскреции хинидина
Новокаинамид				Суммирование гипотензивного эффекта		
Индерал	Усиление гипогликемии	Суммирование гипотензивных эффектов	Усиление действия индерала	Суммирование эффектов	Ослабление эффекта антикоагулянтов	

холиномиметики, α -адреномиметики, гистамин, яды пчел, змей, избыточная инсоляция. Их коронарорасширяющие эффекты потенцируются этиловым алкоголем, гипотензивными и сосудорасширяющими средствами, β -адреномиметиками.

Сосудорасширяющим средствам оказывают антагонистическое влияние стимуляторы α -адренорецепторов (катехоламины), ангиотензин, питуитрин, гормоны коры надпочечников (кортикостероиды), стимуляторы центральной нервной системы и вегетативных ганглиев, блокаторы М-холинорецепторов (атропин и др.).

Потенцируют действие сосудорасширяющих средств диуретики, спиронолактон, ИМАО-азы, анальгетики, снотворные, антигистаминные, алкоголь этиловый, нейролептики, ганглиоблокаторы.

Все сосудорасширяющие средства усиливают друг друга, поэтому их рационально назначать в умеренных дозах. Не следует длительно назначать барбитураты, так как они стимулируют разрушение веществ в печени, в том числе и сосудорасширяющих.

Для снижения артериального давления получили распространение симпатолитические препараты (октадин, орнид, α -метилдофа). В сочетании с β -адреноблокаторами они могут вызывать состояние ортостатического коллапса. Прием алкогольных напитков при назначении симпатолитиков приводит к ортостатическому коллапсу. Антагонистами гипотензивного эффекта симпатолитиков являются фенамин, эфедрин, меридил и другие стимуляторы центральной нервной системы; трициклические антидепрессанты; нейролептики — галоперидол, фенотиазины; ИМАО-азы. Увеличивают гипотензивный эффект симпатолитиков салуретики (дихлотиазид, фуросемид). В связи с этим их дозы могут быть снижены. Гипотензивный эффект резерпина и других препаратов раувольфии снижают трициклические антидепрессанты, противосудорожные, ИМАО-азы, β -адреноблокаторы.

Эффекты гипохолестеринемических средств потенцируются антикоагулянтами, гипогликемическими сульфаниламидами, тиреоидными препаратами. Этим средствам оказывают антагонистическое влияние препараты витамина Д, К. Клофибрат (мисклерон) — синергист антикоагулянтов, поэтому дозу антикоагулянтов уменьшают. Не следует принимать их одновременно с холестирамином, так как последний замедляет всасывание препаратов.

Диуретики ртутные. Их химическим антагонистом являются унитиол и комплексобразующие вещества (тетрацин-кальций, ЭДТА, $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, пентацин). С осторожностью следует применять при назначении сердечных гликозидов, так как при выведении диуретиками калия из организма повышается токсичность сердечных гликозидов. При назначении с другими диуретиками происходит потенцирование.

Диуретики противоальдостероновые. Находятся в антагонизме с дигиталисом, морфином, нейролептиками, транквилизаторами, со средствами, выделяющими мочевую кислоту. Усиливают эффекты других диуретиков и гипотензивных средств.

Диуретики группы бензотиадиазина и этакридиновой кислоты уменьшают эффект гипогликемических средств, выделяющих мочевую кислоту, эстрогенов, стимуляторов α -адренорецепторов.

Потенцируют гипотензивный эффект барбитуратов, сердечных гликозидов, гипотензивных средств, ИМАО-азы. Увеличивают ототоксичность антибиотиков.

Указанные диуретики вызывают снижение калия в крови, что может усилить токсичность сердечных гликозидов, поэтому их назначают в уменьшенных дозах и кратковременно или применяют диуретики из группы пуринов: теобромин, теofilлин, эуфиллин, а также назначают умеренные дозы калия.

Антикоагулянты прямого действия. Они уменьшают эффекты прямых антикоагулянтов (аскорбиновая кислота, АКТГ, кортикоидные препараты, антигистаминные, папаверин, препараты пенициллина и тетрациклинов). Полным антагонистом (антидотом) гепарина является протамин сульфат. Эффекты прямых антикоагулянтов потенцируются непрямыми антикоагулянтами, являющимися антивитаминами К. На их фоне следует уменьшать дозы гепарина.

Антикоагулянты непрямого действия. Их эффект уменьшают многие лекарственные средства. Антагонизм осуществляют витамин К, препараты эстрогенных гормонов, АКТГ, увеличивая синтез свертывающих факторов крови. Путем индукции ферментов, разрушающих не прямые антикоагулянты, антагонистически против них действуют фенobarбитал и другие барбитураты, ноксирон, мепробамат, гризефульвин. Для достижения антикоагулянтного эффекта в этих случаях дозу не прямых антикоа-

гулянтов увеличивают, а при отмене указанных препаратов дозу антикоагулянтов снижают до минимальных величин.

Антациды (противокислотные средства), являющиеся слабыми щелочами, уменьшают активность антикоагулянтов за счет торможения их всасывания из кишечника.

К антикоагулянтам непрямого действия проявляют антагонизм фенамин и его производные, апоморфин, антигистаминные, аминазин, трициклические антидепрессанты, галоперидол, пероральные контрацептивы, кортикостероиды, препараты дигиталиса, строфантин, ртутные диуретики, производные пурина (теобромин, теofilлин и др.). По отношению к антикоагулянтам обнаруживают антагонизм антибиотики: гризеофульвин, препараты пенициллина, стрептомицина. В случае крайней необходимости в назначении не прямых антикоагулянтов, применяемых на фоне указанных антагонистов, дозу антикоагулянтов увеличивают, а при отмене антагонистических средств дозу антикоагулянтов снижают, контролируя ее величину по состоянию протромбина и свертыванию крови.

Увеличивают эффект не прямых антикоагулянтов антибиотики широкого спектра антимикробного действия: препараты тетрациклинов, цефалоспорины, неомицин, левомицетин, синтомицин, так как они тормозят деятельность микроорганизмов кишечника, вырабатывающих витамин К. Вследствие этого торможение выработки протромбина в печени антикоагулянтами облегчается. В этих случаях достаточно назначать малые дозы антикоагулянтов.

Эффект не прямых антикоагулянтов увеличивают хлоралгидрат, бутадиион, реопирин, мисклерон, сульфаниламиды. Они повышают в плазме крови содержание свободных антикоагулянтов за счет вытеснения их из связи с белками крови. Салицилаты, хинидин, меркаптопурин, производные анилина (фенацетин, парацетамол) усиливают эффекты не прямых антикоагулянтов путем угнетения свертывающих факторов крови.

Усиливают эффекты не прямых антикоагулянтов никотиновая кислота, витамин В₁, алкоголь, андростерон и другие анаболические стероиды, хемотрипсин, тироксин, дигидроэрготамин, дифенин, ЭДТА, ИМАО-азы, индометацин, новокаин, радиоактивные элементы, сульфаниламиды антимикробные и гипокликемические, антабус, хинидин, слабительные. При назначении обычной дозы не прямых антикоагулянтов совместно с их синергистами могут возникнуть кровотечения и увеличиться их токсичность. В случае необ-

ходимости совместного назначения следует пользоваться малыми дозами антикоагулянтов. При проведении антикоагулянтной терапии можно использовать малые дозы антикоагулянтов и малые дозы их синергистов.

Гипогликемические средства. Антагонизм по отношению к препаратам инсулина, гипогликемическим сульфаниламидам и другим проявляют глюкоза, глюкагон, адреномиметики, левомецитин, изониазид, аминазин, глюкокортикоиды, циклопропан, эфир наркотический.

Гипогликемические препараты оказывают антагонизм салуретикам, снижая их активность. Поэтому дозу салуретиков при их совместном назначении увеличивают.

Усиливают гипогликемический эффект антидиабетических средств блокаторы β -адренорецепторов (индерал), не прямые антикоагулянты, ИМАО-азы, бутадиион, салицилаты, сульфаниламиды, щелочи, галоперидол, симпатолитики, алкоголь. При назначении указанных средств дозу гипогликемических препаратов снижают.

Гипогликемические препараты усиливают эффекты снотворных, транквилизаторов, антикоагулянтов, октадина и других симпатолитических средств.

Андрогенные гормоны и андрогенные анаболизаторы. Их антагонистом является тиреокальцитонин (пептидный гормон щитовидной железы — антагонист гормона паратиреоидных желез), снижающий уровень кальция и фосфатов в крови. В свою очередь андрогенные средства проявляют антагонизм к тиреокальцитонину. Активность андрогенных средств снижают бутадиион, фенобарбитал, стимулируя их разрушение микросомами печени.

Андрогенные средства усиливают активность гипогликемических, не прямых антикоагулянтов, глюкокортикоидов.

Глюкокортикостероидные гормоны и их аналоги. Их не следует принимать внутрь совместно со щелочами (антацидами) из-за возможного усиления образования язв в желудке и двенадцатиперстной кишке. При совместном применении с салицилатами, а также бутадиионом увеличивается вероятность образования язв желудка.

Снижают активность глюкокортикостероидов антигистаминные, бутадиион, фенобарбитал и другие барбитураты, дифенин, хлорциклizin, циклофосфамид и другие вещества, стимулирующие образование в печени и других тканях ферментов, которые разрушают стероиды. Глюкокортикостероиды усиливают эффекты дигиталиса и других сердеч-

ных гликозидов, диуретиков, салицилатов, возбуждающих центральную нервную систему средств.

Эстрогенные и гестагенные гормоны. Антагонистами их являются андрогенные гормоны. Активность женских гормонов снижают перечисленные выше стимуляторы метаболизма лекарственных средств (фенобарбитал и др.). Они уменьшают активность не прямых антикоагулянтов, мисклерона.

Гипофизарные гормоны. Антагонистом АКТГ являются аминазин, фторотан, тиопентал. АКТГ вызывает калиемию, поэтому токсичность дигиталиса и других сердечных гликозидов увеличивается. Он уменьшает эффект морфина.

Антагонистом питуитрина (гормоны задней доли гипофиза) являются этиловый алкоголь, β -адреномиметики. Питуитрин усиливает прессорные эффекты α -адреномиметиков.

Тиреоидные гормоны. Ослабляют их действие снотворные средства. Они усиливают эффект трициклических антидепрессантов, стимулирующих центральную нервную систему, адреномиметиков, морфина. На их фоне возрастает активность и токсичность фенотиазинов (аминазин и др.), конкурентных миорелаксантов, барбитуратов, фторотана, различных средств, стимулирующих функцию щитовидной железы.

Паратиреоидные гормоны. Их антагонистом является тиреокальцитонин.

Стимуляторы матки. Их антагонистами являются блокаторы М-холинорецепторов α -адреноблокаторы, стимуляторы β -адренорецепторов (изадрин), этиловый эфир, фторотан и другие галогенсодержащие наркотические средства (метоксифлуран). Усиливают эффекты стимуляторов матки адреномиметики, холиномиметики, резерпин, простагландины.

Антациды. Их антагонистами являются кислоты и кислые соли. Антациды при совместном применении с глюкокортикостероидными препаратами содействуют образованию язв желудка, задерживают всасывание тетрациклинов, фенотиазинов, не прямых антикоагулянтов, трициклических антидепрессантов. Антациды способствуют выделению почками салицилатов, сульфаниламидов и других кислореагирующих препаратов. Они задерживают выделение почками антигистаминных, антипирина, хинина, теофиллина, фенамина и других алкалоидов. Поэтому при

длительном приеме больших доз антацидов может значительно повыситься содержание в крови указанных препаратов и проявиться их повышенная активность.

Кислоты. Они задерживают выделение с мочой салицилатов, антибиотиков, сульфаниламидов и других кислореагирующих препаратов. Кислоты ускоряют выделение из организма алкалоидов и препаратов основного характера: фенамина, антипирина, хинидина, теофиллина, антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов и др.

Кислоты проявляют антагонизм к непрямым антикоагулянтам, диуретикам из группы ингибиторов карбоангидразы (диакарб). В то же время они усиливают активность ртутных диуретиков.

Рвотные средства. Их антагонистами являются наркотические средства, большие дозы алкоголя, нейтролептики, транквилизаторы, большие дозы снотворных, ганглиоблокаторы, М-холиноблокаторы, миорелаксанты гладкой мускулатуры (папаверин и др.) и все средства, вызывающие выраженную степень угнетения центральной и вегетативной нервной системы и М-холинорецепторов мускулатуры желудка и кишечника. В этих случаях рвотные не применяют и производят промывание желудка.

Слабительные средства. Уменьшают слабительное действие морфин, ганглиоблокаторы, большие дозы блокаторов М-холинорецепторов, антигистаминные средства, миорелаксанты гладкой мускулатуры, адrenomиметики. Усиливают действие слабительных средств антихолинэстеразные средства, М-холиномиметики, адреноблокаторы, питуитрин, ангиотензин, серотонин, гистамин.

Витамины. При введении больших доз витаминов между ними возникает фармакологический антагонизм (табл. 16). При комбинированном введении умеренных доз витаминов антагонизм не проявляется. В связи с этим выпускаемые промышленностью комбинированные препараты витаминов с профилактической целью следует принимать по 1 драже 1—3 раза в день, а с лечебной целью рационально их дозу умеренно увеличить. В случае авитаминоза и гиповитаминоза принимают отдельно адекватный препарат витамина в повышенных дозах.

Витаминные препараты могут быть антагонистами и синергистами других групп лекарственных средств.

Витамин С снижает эффект антикоагулянтов. Ускоряют выделение витамина С почками антипирин, салицилаты, сульфаниламиды, барбитураты, атропин. Увеличивают

разрушение витамина С препараты, содержащие железо, медь, серебро, кобальт и другие тяжелые металлы. Витамин К (викасол и др.) является антагонистом не прямых антикоагулянтов, ослабляет антикоагулянтный эффект салицилатов. Витамин В₁ снижает гипотензивный эффект симпатолитиков и адренолитиков, снотворных. Повышает активность адреномиметиков, местных анестетиков, ганглиоблокаторов. Витамин РР снижает активность стимуляторов матки. Витамин Д проявляет антагонизм с гидрокортизоном. Витамин А является антагонистом гормона щитовидной железы.

Таблица 16

Фармакологическая несовместимость витаминов при длительном введении их в повышенных дозах (по данным Я. Б. Максимовича и Е. А. Легеда)

Препараты витаминов	Нарушение обмена витаминов
А ретинол	К, Е, С, D
В ₁ (тиамин, кокарбоксилаза)	РР, В ₆ , В ₂ , С
В ₂ (рибофлавин)	РР
РР (никотиновая кислота)	В ₁ , пантотеновой кислоты
В ₁₂ (цианокобаламин)	В ₁ , В ₂ фолиевой кислоты РР
С (аскорбиновая кислота)	
Д (кальциферолы)	А

Местные анестетики. Их антагонистами являются гистамин, М-холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, стимуляторы ганглиев, ионы кальция.

Действие местных анестетиков усиливают адреномиметики, барбитураты, противогистаминные средства, холиноблокаторы.

Местные анестетики (за исключением кокаина) вступают в антагонизм со средствами, вызывающими аритмию сердца. Токсические судорожные эффекты местных анестетиков ослабляются противоэпилептическими средствами. Новокаин и сульфаниламиды обладают взаимным антагонизмом.

Хелатообразующие соединения. ЭДТА проявляет антагонизм к сердечным гликозидам, снижая содержание свободного кальция в крови. Унитиол (БАЛ) снижает активность инсулина.

Кислота аденозинтрифосфорная (АТФ) ослабляет снотворный эффект барбитуратов.

Холестирамин (высокомолекулярное соединение, затрудняющее всасывание холестерина из кишечника) адсорбирует кислореагирующие препараты и жирорастворимые витамины, задерживая их всасывание в кровь.

Тетурам (антабус) усиливает эффекты непрямых антикоагулянтов, барбитуратов, дифенина. Несовместим с алкоголем.

Ферменты протеолитические (трипсин, хемотрипсин, фибринолизин, стрептокиназа и др.) усиливают эффекты антикоагулянтов. Антагонистами протеолитических ферментов являются кислота аминокaproновая, амбен, трасилол, пантрипин.

Глава 15. ОСНОВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При взаимодействии лекарственных веществ с живыми системами любых уровней организации — клетка, ткань, орган, физиологическая система, целый организм — всегда наступает изменение функции живой системы в зависимости от величины дозы, введенной в организм, или от величины концентрации вещества при проведении опытов на изолированных органах или при введении в артерию, идущую к органу в условиях целого организма.

Во всех случаях взаимодействия живых систем с лекарственным средством развиваются в зависимости от увеличения дозы три вида эффектов — фармакотерапевтические, токсические, смертельные.

Фармакотерапевтические эффекты развиваются от введения первоначальных доз лекарственных средств, указанных в аннотациях к препаратам, справочных руководствах, специальной научной литературе.

Введение умеренных доз или концентраций лекарственных средств вызывает полезное для любой живой системы или целого организма изменение функции. Стимулирующие вещества повышают функцию (рис. 5, I, II, III), а тормозящие вещества снижают ее (рис. 6, I, II, III).

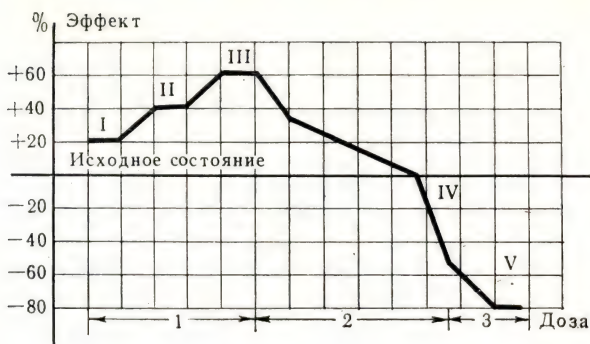


Рис. 5. Схема взаимодействия лекарственных веществ стимулирующего типа действия с живыми системами.

По вертикальной линии — специфический функциональный эффект системы: +увеличение функции; — уменьшение функций в процентах к исходному состоянию. Горизонтальная линия — исходное функциональное состояние системы. Арабские цифры со стрелками — виды эффектов: 1 — широта специфического фармакологического действия; 2 — широта токсического действия; 3 — широта смертельного действия. Римские цифры: I — малые дозы; II — средние дозы; III — высшие лечебные дозы; IV — пороговая смертельная доза; V — абсолютная смертельная доза

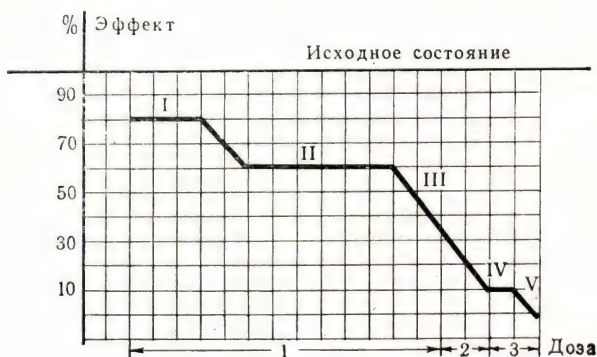


Рис. 6. Схема взаимодействия лекарственных веществ тормозящего типа действия с живыми системами. По вертикальной линии вниз — уменьшение специфического функционального эффекта в процентах от исходного состояния. Остальные обозначения такие же, как на рис. 6.

Расстояние от дозы, вызывающей специфический пороговый функциональный эффект, до дозы, вызывающей максимальный специфический функциональный эффект, представляет собой широту специфического фармакологического эффекта вещества. Чем она больше, тем меньше опасность в передозировании лекарственного средства (см. рис. 6, 7, первый разряд доз — 1).

В лечебной деятельности врач использует дозы, находящиеся в пределах широты специфического фармакологического действия вещества, поэтому логично назвать ее широтой терапевтического действия. Между тем в понятие термина терапевтическая широта иногда включают ошибочно другое содержание, которое трактуют как расстояние между смертельной и лечебной дозой. Это случилось потому, что из экспериментального лексикона понятие было перенесено без соответствующих оговорок в фармакотерапию. Расстояние между лечебной и смертельной дозой по своему существу характеризует предел смертельной безопасности применения вещества, так как вполне очевидно, что между рядом лечебных и смертельных доз находится ряд токсических доз (см. рис. 5, 6), применения которых следует избегать.

Токсические эффекты лекарственного вещества начинают проявляться вслед за введением максимальных доз лекарственного вещества, вызвавших предельное изменение функции физиологической системы (см. рис. 5, второй разряд доз — 2; рис. 6, второй разряд доз — 2).

Токсические эффекты возбуждающих веществ обнаруживаются уменьшением функции системы, несмотря на повышение сверх максимальной дозы, которая вызвала предельный возбуждающий эффект. Дальнейшее повышение доз стимулирующих веществ приводит к последующему снижению функции (см. рис. 6).

Для стимулирующих лекарственных средств характерен качественный переход функции органа в зависимости от превышения дозы, а именно: от состояния стимулирования к состоянию понижения функции (см. рис. 6).

При применении угнетающих средств также существует качественный переход от возможной максимальной терапевтической степени торможения функции системы к токсическому состоянию, но его труднее заметить. В этих случаях судят по степени торможения. Например, в состоянии

наркоза (терапевтическая степень угнетения центральной нервной системы) сохранен роговичный рефлекс, а при переходе в токсическое состояние он утрачивается (см. рис. 7, второй разряд доз — 2).

Смертельные эффекты лекарственного вещества являются выражением крайней степени токсичности его и зависят от однократного или постепенного введения доз, превышающих переносимые токсические дозы. Они также могут возникать при превышении скорости введения лекарственного вещества в вену в лечебных дозах (см. рис. 7, третий разряд доз — 3).

При применении стимулирующих веществ в токсических дозах, которые вызывают вслед за сильным кратковременным возбуждением последующее периодическое угнетение, возникает состояние, близкое к смерти, и в этих случаях дальнейшее увеличение дозы возбуждающего средства вызывает гибель организма или от паралича жизненно важных центров или от судорожного прекращения движений грудной клетки и спазма бронхов, гортани, что ведет к асфиксии (см. рис. 6, третий разряд доз — 3).

При применении тормозящих веществ, например наркотических, переход от токсических концентраций к смертельным обнаруживается резким угнетением или прекращением дыхания от паралича дыхательного центра (см. рис. 7, третий разряд доз — 3).

Первоначальные состояния организма, входящего в клиническую смерть и даже находящегося в состоянии только что наступившей клинической смерти, обратимы при условии применения функциональных антагонистов и комплекса других мероприятий, направленных на поддержание функций дыхания и кровообращения, как обязательных условий жизни организма.

При взаимодействии с организмом лекарственных веществ, действующих на регуляторные механизмы и медиаторные рецепторы, наблюдается ступенеобразная зависимость величины фармакологических эффектов от изменяемых доз, как это изображено на рис. 6 и 7. Из этой ступенеобразной функциональной зависимости реагирования живых систем на количество введенного лекарственного вещества вытекает практическая целесообразность деления доз на относительные группы: малые дозы, средние дозы, большие дозы, которым соответствуют определенные и одинаковые величины фармакологических эффектов. Сту-

пенеобразная зависимость эффекта веществ зависит от сохранности механизмов гомеостаза.

В фармакотерапевтической практике такая фармакологическая закономерность позволяет достигать врачу желаемого эффекта наименьшей абсолютной дозой вещества из данной относительной группы доз, а провизору позволяет изменять дозу лекарственного средства в небольших пределах и отпускать оригинальный лекарственный препарат в стандартной дозе. Врач в зависимости от случая может начать дозировать препарат в половине от стандартной дозы. Отрицательные побочные и токсические эффекты развиваются пропорционально примененной повышенной дозе вещества, так как вслед за максимальной терапевтической дозой существенно уменьшаются функции гомеостатических регуляторов механизмов организма (см. рис. 6 и 7).

Основным условием для проявления фармакологического эффекта лекарственного вещества служит концентрация его в крови и тканях. Лекарственное вещество начинает оказывать свое минимальное действие при определенной для него пороговой концентрации в крови, а при сверхпороговой концентрации фармакологический эффект увеличивается. Чем больше концентрация вещества в крови и тканях, тем больше фармакологический эффект. Однако нарастание фармакологического эффекта имеет свой предел и ему соответствует предельная концентрация вещества в крови. Основываясь на этой количественной закономерности реагирования живых систем на вещество, было введено понятие терапевтической концентрации вещества в крови, которая имеет свои минимальные и максимальные пределы.

Фармакологическая реакция зависит также от чувствительности тканей, органов и систем заболевшего человека к лекарственному веществу. Поэтому терапевтическая концентрация вещества в крови и тканях у каждого человека имеет свои пределы. В этой связи можно говорить лишь об усредненной фармакотерапевтической концентрации данного лекарственного вещества в крови человека. При этом следует иметь в виду, что достоверным показателем активности можно считать лишь количество лекарственного вещества, находящегося в свободном состоянии в сыворотке крови. Общее количество вещества в определенном объеме крови, складывающееся из свободного и связанного с белками и форменными элементами состояния, можно расценивать как показатель, указывающий на возможность дли-

тельности действия вещества. Поэтому определение концентрации лекарственного вещества в цельной крови и сыворотке крови помогает установить врачу чувствительность и реактивность данного больного на лекарственные средства и затем варьировать дозу вводимого вещества и частоту его применения до развития желаемого лечебного эффекта. Определение лекарственного вещества в крови позволяет установить интервалы между разовыми введениями лекарства и обеспечить, таким образом, постоянное нахождение его в крови.

Основным показателем установления адекватной дозы лекарственного средства для данного больного и данной стадии заболевания служит изменение функциональной деятельности органа и системы, определяемое по изменению клинических и инструментальных показателей. Например, подбор дозы препаратов инсулина устанавливают по показателям сахара в крови и моче, а подбор доз непрямых антикоагулянтов — по показателю протромбинового времени. Подбор доз лекарственных средств другого типа фармакологического действия устанавливают по основным физиологическим показателям, характеризующим состояние данной системы. Например, подбор антигипертензивных средств осуществляют по изменению величины артериального давления, а подбор дозы слабительного — по конечному желаемому эффекту.

При выборе адекватной дозы лекарства учитывают не только влияние его на заболевший орган или систему, но также и на общее состояние и самочувствие человека, так как последние интегральные (суммарные) показатели отражают состояние и равновесие многих систем регуляции в общей деятельности организма. Поэтому индивидуальный подбор адекватных доз лекарственных средств представляет собой весьма не простую проблему.

Для того чтобы облегчить труд врача по установлению наиболее подходящей дозы лекарства, фармацевтическая промышленность выпускает, как правило, в одной единице лекарственной формы (таблетка, ампула и др.) среднюю или стандартную лечебную дозу, которая примерно в 2—3 раза меньше максимальной терапевтической дозы.

Первоначально лекарственное средство рационально вводить в малой дозе, наблюдая при этом величину фармакологического эффекта. Малыми дозами обычно считают первоначальные дозы, которые указываются в справочниках и аннотациях к готовым лекарственным средствам. Они

примерно в 2—3 раза меньше средней дозы. В экспериментальной фармакологии первоначальные малые дозы обычно вызывают изменение функции системы в пределах 10—15% и их называют пороговыми.

Индивидуальный подбор доз особенно необходим в случае введения ядовитых и сильнодействующих препаратов. С течением времени у людей происходит по различным причинам изменение чувствительности и реактивности лекарственных средствам. Например, в начале XX века средняя доза 0,05% раствора строфантина в вену составляла обычно 0,5 мл, а теперь она стала меньше и приближается к 0,25 мл. Установить эффект сильнодействующего и быстродействующего строфантина можно при медленном введении его в вену. Для этого ампульный 0,05% раствор строфантина в количестве 1 мл разводят в 10—20 мл физиологического раствора или в 5—40% растворе глюкозы и вводят в вену медленно, со скоростью 1—2 мл в минуту, наблюдая за работой сердца и отмечая первоначальное улучшение работы сердца (малая доза), а затем и более выраженное улучшение (средняя доза). При этом не обязательно вводить весь раствор, содержащий максимальную дозу — 1 мл 0,05% раствора строфантина, так как нередко она может оказаться токсичной.

Зная особенности сильного действия строфантина, можно из ампулы взять 0,5 мл 0,05% раствора строфантина, развести его в 10 мл изотонического раствора хлористого натрия и вводить медленно в вену до наступления заметного улучшения работы сердца. В этом случае также возможно введение не всего раствора строфантина. Определив, таким образом, адекватную разовую дозу строфантина, вводят ее затем один или несколько раз в день, смотря по состоянию больного.

Установление курсовой дозы производят также по улучшению функции органа, системы и организма в процессе многократного применения лекарства. Одновременно с этим наблюдают за возможностью возникновения признаков токсического эффекта. Например, для препаратов дигиталиса характерным свойством является урежение частоты сердечных сокращений, которое развивается медленно, через 1—2 сут. При курсовом назначении этих препаратов происходит кумуляция их с последующим урежением сокращения сердца. Этот показатель благоприятного фармакотерапевтического действия препаратов дигиталиса может быть использован для установления длительности курсово-

го лечения у данного человека. Если урежение сердечной деятельности достигло 75 ударов в минуту, то дозу можно уменьшить в 2 раза, а если оно достигает 70 ударов в минуту, то можно сделать небольшой перерыв в назначении препарата или еще снизить дозу.

По изменению основного и наиболее доступного наблюдению физиологического показателя деятельности органа или состояния организма подбирают оптимальные разовые, суточные и курсовые дозы лекарственного вещества. В тех случаях, когда одного показателя недостаточно, прослеживают изменение комплекса показателей, например при дозировании средств для лечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки оценивают субъективное состояние, кислотность желудочного сока, рентгеновские данные, изменения других симптомов.

К назначению максимальных (высших) доз, указанных в фармакопее и в справочниках о лекарственных средствах, прибегают в исключительных случаях, так как максимальная доза чаще вызывает признаки побочного действия. Максимальная доза создает предельное напряжение регуляторных и исполнительных систем в органе и в известных случаях может затруднять функцию естественных компенсаторных или защитных (гомеостатических) механизмов, а также вызвать первоначальное умеренное токсическое воздействие.

В ряде случаев резко выраженной патологии максимальные и даже сверхмаксимальные дозы оказывают желательный лечебный эффект без признаков нежелательного или токсического влияния на организм. Такие ситуации чаще всего возникают при изменении функции центральной нервной системы. Например, при состоянии наркоза или отравлении барбитуратами вводят разовые максимальные или сверхмаксимальные дозы стрихнина, пикротоксина, коразола, превышая также суточные максимальные дозы. В таких случаях желаемый эффект восстановления дыхания, сердечно-сосудистой системы, рефлексов может быть достигнут комбинированным (одновременным) применением нескольких аналептиков центральной нервной системы в средних дозах, например указанных аналептиков или препарата аналептической смеси, содержащей малые дозы нескольких аналептиков: стрихнина, пикротоксина, коразола, кофеина (А. Н. Кудрин, 1975). При психомоторном возбуждении больных им вводят максимальные дозы барбитуратов или нейролептиков. В таких случаях не насту-

пает наркоза, как это бывает у людей без психомоторного возбуждения, а ликвидируется лишь возбуждение.

Применение максимальных или сверхмаксимальных доз основано на законах функционального антагонизма. В приведенных выше случаях средства, тормозящие деятельность центральной нервной системы и стимулирующие ее, проявляют взаимный антагонизм. Дозирование антагонистически действующих препаратов основано на количественных соотношениях: чем больше угнетение, тем должна быть больше доза аналептика и, наоборот, чем больше возбуждение, тем должна быть больше доза тормозящего средства.

Аналогичная закономерность в дозировании соблюдается и в случаях влияния веществ на специфические медийаторные рецепторы, например при отравлении фосфорорганическими средствами (возбуждают М- и Н-холинорецепторы) вводят максимальные и, судя по тяжести отравления, сверхмаксимальные дозы атропина или других М-холиноблокаторов, а также большие дозы реактиваторов холинэстеразы.

В тех случаях, когда необходимо применить большие или очень большие дозы, врач также может подобрать наиболее оптимальную дозу. Вначале рационально ввести дозу, близкую к максимальной. Если эффект недостаточен, то дозу можно несколько увеличить. Постепенно увеличивая дозу, можно поддерживать удовлетворительное состояние больного. Целесообразность раздельного введения максимальной и тем более сверхмаксимальной разовой дозы основывается на фармакодинамической закономерности усиления фармакологических эффектов при повторном введении вещества через небольшие промежутки времени. Первая доза вызывает умеренное изменение (возбуждение или торможение) функциональной системы и на этом фоне от меньших доз продолжается нарастание эффекта. При дробном введении максимальной или средней дозы происходит функциональная кумуляция.

Общая стратегия рационального подбора индивидуальных доз фармакотерапевтических средств основывается на учете степени функционального изменения заболевшего органа и системы. При меньшей степени изменений может быть достаточной меньшая доза. При наличии более выраженных изменений необходимо увеличивать дозы.

Общая тактика выбора индивидуальной дозы состоит в постепенном увеличении дозы — от малой до средней и максимальной. Контролируется тактика подбора доз функ-

циональными, биохимическими и другими инструментальными показателями. В том случае, когда увеличение средней дозы до максимальной не вызывает нарастания желаемого эффекта, следует предпочесть ту среднюю дозу, которая обеспечивает у данного больного возможный максимальный эффект. Это практическое положение вытекает из того обстоятельства, что предел реагирования функциональных систем у людей индивидуален и зависит от их генотипических и фенотипических особенностей, а также индивидуального течения заболевания. Изложенная выше тактика индивидуального подбора разовых, суточных и курсовых доз относилась к фармакотерапевтическим средствам, предназначенным для лечения немикробных заболеваний.

Выбор доз для лечения микробных или инфекционных заболеваний преследует стратегию уничтожения микроорганизмов без повреждения организма. Тактика лечения антимикробными средствами основывается на введении максимально переносимых доз. Однако прежде чем ввести нужную максимальную дозу антимикробного средства, нужно установить переносимость его больным или, иными словами, выяснить индивидуальную совместимость организма с лекарственным средством, которое врач считает необходимым назначить ему. В связи с этим врач собирает анамнез о переносимости лекарственного средства, а если у него возникают сомнения, назначает малую дозу ($\frac{1}{4}$ таблетки под язык) и в случае переносимости полную дозу антимикробного средства. В настоящее время отмечаются случаи привыкания (толерантность, нечувствительность) микроорганизмов к ряду антимикробных средств. Поэтому врач прибегает к определению чувствительности микроорганизмов и назначает то средство, к которому чувствителен возбудитель. Если не представляется возможности определить чувствительность возбудителя, то в этом случае рационально использовать комбинированное применение антибиотиков в средних дозах или назначить готовый комбинированный препарат.

Практические рекомендации, указанные выше, для индивидуального подбора доз лекарственных средств представляют собой методологическую схему последовательных действий, но сам процесс фармакотерапии состоит из сочетания врачебного искусства с медицинской, фармакологической и фармацевтической науками. Успех фармакотерапии зависит от развития биофармации, клинической фармации и клинической фармакологии.

Глава 16. НЕКОТОРЫЕ ОСНОВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Современная фармакология и вместе с ней фармакотерапия превращаются в науки о регулировании заболевших живых систем различных уровней организации с помощью лекарственных средств.

Конечная реакция организма на вводимое лекарственное вещество или комбинацию их представляет собой интегральный результат от взаимодействия лекарственного вещества или нескольких веществ с организмом. При этом процесс взаимодействия вещества или веществ с клетками, тканями, органами, физиологическими системами и целым организмом развивается по принципам диалектических взаимосвязей, включающих длинную цепь причинно-следственных переходов, при которых индивидуальные врожденные и приобретенные свойства личности оказывают определенное влияние, иногда решающее, как на судьбу введенных лекарственных средств, так и на их фармакодинамику.

Теперь стало очевидным, что лекарственные средства в употребляемых стандартных дозах у одних людей вызывают положительные лечебные эффекты, а у других, напротив, обуславливают появление непредвиденных отрицательных реакций и, наконец, у третьих не вызывают лечебного эффекта. Эти три разряда явлений, доказанных научно и особенно отчетливо обозначившихся на практике в последние годы, убедительно иллюстрируют сложное диалектическое взаимодействие лекарств с организмом, с одной стороны, и заставляют врача еще больше вникать в свойства личности и особенности ее жизни, с другой стороны.

При проведении научной индивидуальной фармакотерапии необходимо учитывать 5 основных проблем: 1) усвоение лекарств организмом, т. е. проникновение их во внутреннюю среду организма из места введения; 2) распределение лекарств в крови, тканях, клетках, а также их выделение, т. е. фармакокинетику лекарств; 3) превращение лекарств в организме, т. е. их метаболизм; 4) механизм взаимодействия с функциями и структурами клеток и тканей, а также биохимическими и биофизическими процессами в них, т. е. фармакодинамику лекарственных веществ; 5) взаимодействие лекарств друг с другом при комбинированном или последовательном применении их.

Научная разработка этих проблем лежит на обязанности экспериментальной и клинической фармакологии, клинической фармации, биохимии, биофизики и генетики. Практическим врачам всех специальностей желательно овладеть общими закономерностями, устанавливаемыми ими, и логическими рассуждениями, вытекающими из методологии фармакологии.

При парентеральном введении лекарственных препаратов, выпускаемых современной промышленностью, особых проблем в отношении поступления веществ в кровь не возникает. Но при этом следует помнить, что парентеральные пути введения лекарств не лишены существенных недостатков, связанных с введением в организм посторонних микроскопических частиц, попадающих в шприцы и проникающих в организм в момент введения. Поэтому парентеральными введениями врачи стали пользоваться реже и лишь по показаниям.

При введении лекарства через рот всегда возникают вопросы: сохранится ли оно; всосется ли оно в кровь и лимфу и каков будет темп всасывания лекарства?

Многие лекарственные препараты, особенно органического строения, способны прямо взаимодействовать с разнообразными составными частями пищи, количество которых значительно увеличилось в пище современного человека. В процессе технологии пищи растительного и животного происхождения в нее могут вводиться небезразличные для лекарств разнообразные добавки, такие, как: консерванты (бензойная, параоксибензойная и другие кислоты); антиоксиданты (токоферолы, алкилгаллаты); антикоагулянты (кумарины); красители (азо- и флюоресцеиновые красители); подслащивающие вещества, эмульгаторы, подкислители, поверхностно-активные агенты и др. Нет никакой возможности учесть различные вещества в пище, так как теперь насчитывается в природе свыше 5 млн. веществ и вероятность их попадания в пищу возросла.

Явление образования нерастворимых и трудно растворимых осадков лекарственных веществ с составными частями пищи довольно распространено. Например, тетрациклины с ионами кальция образуют комплекс и всасывание их резко ограничивается. Препараты кальция, принимаемые после еды, образуют нерастворимые осадки с щавелевой, лимонной и жирными кислотами. Танин, содержащийся в чае, осаждает алкалоиды. Чтобы избежать взаимодействия лекарств с пищей, их следует, как это очевидно, принимать

натошак, т. е. за 60—30 мин до еды. Исключением из этого общего правила является прием стимуляторов аппетита непосредственно перед едой и желчегонных средств за 5—10 мин до еды, а солей калия во время еды или после еды в виде раствора.

Вторым вопросом для рассмотрения является поведение лекарств в кислом желудочном соке и щелочном соке кишечника. Пищеварительные железы начинают функционировать с приемом пищи, поэтому рискованным будет прием лекарств после еды, которые неустойчивы против пищеварительных соков. Например, гексаметилентетрамин (уротропин) в кислом желудочном соке расщепляются до аммиака и формальдегида и, таким образом, теряет свои резорбтивные лебечные свойства. Препараты ландыша, строфанта и морского лука, принятые после еды, теряют свою активность.

Пища замедляет всасывание лекарственных веществ из желудочно-кишечного канала в кровь. Сами лекарственные средства замедляют всасывание пищевых веществ.

Рассмотрение этих весьма существенных проблем для судьбы лекарственных веществ в организме в связи с приемом пищи приводит к формулированию общего правила о целесообразности приема лекарств натошак, т. е. за 60—30 мин до еды. Из этого общего правила есть исключения, касающиеся веществ, не растворимых в воде и растворимых в липидах, а также ферментных препаратов, улучшающих пищеварение в желудке. Вещества, растворимые в жирах (гризеофульвин, бутадиион, дифенин, резерпин и др.), можно принимать после еды или натошак, но в последнем случае их рационально запивать молоком.

Существующая традиция некоторых врачей назначать лекарства после еды подкрепляется обычно соображением о том, что лекарства, принятые после еды, меньше раздражают желудок. Однако при этом упускается из виду, что лекарства могут не уцелеть в мощном биохимическом «котле» желудка и кишечника. Уменьшить возможные раздражающие эффекты лекарственных средств, принимаемых натошак, можно рядом способов: 1) таблетки в целом виде или размельченные опустить в $\frac{1}{3}$ стакана воды, дождаться их распада, смешать и выпить, а затем можно дополнительно запить $\frac{1}{4}$ стакана воды. При отсутствии условий измельчить таблетки зубами и запить $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ стакана воды. Такие простые приемы снизят концентрацию препарата и сведут на нет местное раздражающее действие. Теперь про-

мышленность стала выпускать таблетки с защитной оболочкой, которые не распадаются в желудке, но распадаются в кишечнике. Такие таблетки не следует раскусывать и дробить, а их надо проглатывать, запивая водой. Подобные таблетки в отличие от обычных называют Tab. intestinales (таблетки кишечные) или Tab. enterosolubiles (таблетки, растворимые в кишечнике), и их можно принимать после еды; 2) для устранения иногда возможного раздражающего эффекта лекарств хорошим средством является крахмальная слизь, которой запивают принятое через рот лекарство или смешивают с ней лекарство и затем выпивают.

Состав пищи может влиять на выделение лекарственных веществ с мочой. При щелочной моче, наблюдаемой при растительной диете и регулярном приеме минеральных вод, ускоряется выведение из организма салицилатов, барбитуратов и других лекарств с кислотными свойствами, и, напротив, при подкисляющей диете (мясная пища) выведение их из организма замедляется. В пище (сыр, пиво, вина, фасоль, сельдь) могут содержаться фармакологически активные вещества: тирамин, ДОФА, 5-гидрокситриптофан и др., которые при совместном применении с ингибиторами МАО-азы (ипразид, паргилин, фенилзин, ниламид и др.) способны вызвать спазм сосудов мозга, гипертонические кризы с тяжелыми последствиями.

В соответствии с изложенным выше рационально сосредоточить пристальное внимание на особенностях диеты и времени назначения лекарств в связи с приемом пищи и указывать рекомендации в сигнатуре рецептов. Наряду с этим следует внушить больному, что схема приема лекарств имеет значение для успеха лечения и что лекарство является эффективным. Такое внушение, несомненно, увеличит силу лечебного эффекта за счет дополнительного психологического воздействия, которое основывается на теории условных рефлексов, созданной русскими учеными И. П. Павловым и В. М. Бехтеревым и в последнее время подтвержденной на людях с помощью назначения placebo (пустышки).

Усвоение лекарственного вещества организмом (биологическая допустимость), измеряемое скоростью поступления его в кровь и созданием оптимальной концентрации в ней, является главным определяющим условием для развития фармакотерапевтического эффекта. В связи с этим всегда полезно устранить весь комплекс факторов, которые

мешают всасыванию лекарственного вещества в кровь. Идеальным было бы определение количества лекарственного вещества в цельной крови и ее сыворотке, но это связано с рядом трудностей для больного и медицинского персонала. Используя искусство наблюдения, врачи всякий раз, сообразуясь с индивидуальным характером заболевания и свойствами личности, подбирают адекватные дозы лекарственных средств.

Целесообразнее производить индивидуальный подбор дозы, начиная с малых доз и приближаясь к средним. Контролем для адекватности назначаемой дозы являются желаемые физиологические и биохимические изменения в организме, общее самочувствие личности, с одной стороны, а также отсутствие реакций отрицательного характера, с другой стороны.

Промышленность обычно выпускает в единице лекарственной формы (1 таблетка, 1 ампула и т. д.) среднюю лечебную дозу, которая составляет $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ максимальной дозы. В последнее время на таблетках делается бороздка, по которой можно разломить таблетку. Первоначальный подбор доз целесообразнее назначать с половины таблетки и, в случае недостаточной степени лечебного эффекта, увеличивать по одной таблетке или, иногда, использовать максимальные дозы. Если применяется ампульный сильнодействующий препарат, то вводится вначале $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{3}$ содержимого ампулы, которое преждевременно растворяют в 5—10 мл физиологического раствора. Вполне очевидно, что все детали, касающиеся доз препарата, путей введения и схемы его применения, следует указать в сигнатуре врачебного рецепта или в истории стационарного больного.

Отсутствие лечебного эффекта при введении стандартной дозы препарата может зависеть в основном от четырех разрядов явлений:

- 1) неадекватный выбор препарата не дает желаемого этиотропного, патогенетического или симпатического эффекта;

- 2) в крови не возникает должная лечебная концентрация от адекватно выбранного препарата. Это может зависеть от многих причин, в частности от медленного темпа всасывания лекарственного вещества в кровь из места введения;

- 3) быстрого его выделения из организма и ускоренного разрушения в организме;

- 4) снижения чувствительности и реактивности организма на лекарство.

Указанные причины устранимы, но выявление их требует химических методов исследования по установлению концентрации вещества в крови и моче.

Значительное ослабление лечебного эффекта от лекарственного средства может наблюдаться при длительном применении его и быть следствием привыкания (толерантности) организма. В основе развития толерантности к лекарственным средствам лежат три разряда явлений: 1) уменьшение всасывания вещества в кровь; 2) ускорение его разрушения; 3) уменьшение чувствительности и реактивности тканей организма.

В последнее время фармакология и биохимия выявили новое явление в организме — индуцирование образования ферментов в микросомах печени и клетках других тканей под влиянием вводимого лекарственного вещества. Индуцированные ферменты не обладают строгой специфичностью и разрушают не только данное вводимое лекарственное вещество, но и другие лекарственные вещества. Наиболее сильную индукцию ферментов в печени, разрушающих лекарственные вещества, вызывают бутадиион и фенобарбитал. Другие барбитураты в этом отношении также активны, но в меньшей степени. Имеются данные, что барбитал (веронал) и барбитал-натрий (мединал) не индуцируют ферментов.

Вызывают образование индуцированных ферментов в печени хлорорганические инсектициды (ДДТ, гексахлоран) и липидорастворимые вещества из разных химических групп. Явление индукции ферментов имеет большую биологическую целесообразность и направлено на освобождение организма от чужеродных веществ с помощью их разрушения. Помня о существовании этого явления, не следует длительно назначать бутадиион, так как с помощью методов химического обнаружения его в крови установлено, что уже через 5 дней концентрация бутадииона в крови становится недостаточной, несмотря на прием тех же самых доз. Снотворный эффект барбитуратов значительно ослабляется через 7—10 дней, и в основе развития такой толерантности лежит ускорение разрушения их.

Учитывая изложенную выше закономерность, необходимо в назначении лекарств делать перерывы. В тех случаях, когда имеется настоятельная нужда в продолжении фармакотерапии, следует перейти на применение лекарственных средств аналогичного фармакологического действия, но из других химических групп. Между тем в проблеме индуци-

рования ферментов в организме, разрушающих лекарственные средства, еще много неясностей, так как в ее изучении сделаны лишь первые шаги. Клинический опыт невропатологов показывает, что длительное назначение малых доз того же фенобарбитала при эпилепсии приносит несомненную пользу. Терапевты, длительно назначая малые дозы сердечных гликозидов, обеспечивают хороший поддерживающий терапевтический эффект. Поэтому врач, обладая искусством наблюдения, может решать вопрос о длительности назначения лекарств и перерывах в их назначении в каждом конкретном случае индивидуально.

Имеется необходимость учитывать явление индуцирования ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, при комбинированном или сочетанном последовательном назначении лекарств. При совместном назначении лекарств с фенобарбиталом эффект их уменьшается из-за ускоренного разрушения их микросомальными ферментами печени и других тканей. При отмене фенобарбитала уменьшается количество ферментов, разрушающих лекарственные средства, и вместе с тем растет концентрация их в крови до токсических величин. Например, при совместном назначении фенобарбитала с антикоагулянтами непрямого действия противосвертывающий эффект их проявляется слабо и врачи вынуждены увеличивать их дозу, а после отмены фенобарбитала и продолжения назначения антикоагулянтов возникают кровотечения в результате высоких концентраций антикоагулянтов в крови и поэтому чрезмерного действия их. В таких случаях при отмене фенобарбитала или другого индуктора следует уменьшать дозу антикоагулянтов или других лекарств.

Лекарственных веществ, вызывающих индукцию ферментов, сравнительно немного, к ним относятся бутадиион и реопирин, барбитураты и дифенин. Имеются указания, что максимальные дозы фармакотерапевтических лекарств в большей мере вызывают индукции ферментов в печени, метаболизирующих лекарства. Помимо лекарств, активными индукторами синтеза ферментов оказались хлорированные инсектициды. В связи с изложенным выше, врачу следует учитывать генетические и многие другие привходящие факторы, которые могут обусловить отсутствие лекарственного эффекта у заведомо надежного лекарственного средства.

При назначении лекарственных средств теперь стал чаще обнаруживаться третий разряд явлений, характеризующийся возникновением различных по своим проявлениям и

тяжести течения отрицательных реакций у внешне здорового человека. Причин для развития отрицательных реакций существует много, но главным образом они проистекают из сложности биологических закономерностей, существующих в самом организме индивидуума, и пока трудно поддаются обнаружению, так как непосредственные причины и их механизмы стали изучаться совсем недавно.

Часть отрицательных явлений можно объяснить нерациональным комбинированным применением лекарств. При назначении ингибиторов фермента МАО-азы: фенелзина, ипразина, ниламида, трансамина и др., в зависимости от их дозы, задерживается или полностью прекращается разрушение физиологически активных аминов: тирамина, дофамина, норадреналина, серотонина, а также увеличивается количество адреналина. Поэтому дополнительное назначение терапевтических доз фенамина, эфедрина, трициклических антидепрессантов: имизина, нортриптилина, амитриптина, а также других препаратов, вызывающих освобождение из нервных окончаний и клеток норадреналина, дофамина и серотонина, приводит к тяжелым состояниям, а иногда к смерти. При назначении ингибиторов МАО-азы и приеме в пищу сыра и других продуктов с наличием дрожжевых экстрактов, содержащих тирамин и другие амины, развивались у людей тяжелые состояния. В связи с этим следует избегать нерационального комбинированного применения лекарственных средств и учитывать в таких случаях диету и запрещать прием вин, пива, крепких алкогольных напитков (последние могут применяться лишь по показаниям).

Рациональное комбинирование лекарственных средств приносит несомненную пользу, но врачу следует ограничиться применением тех комбинаций, которые хорошо апробированы длительной врачебной практикой или экспериментально обоснованы в фармакологических экспериментах.

Не зная метаболическое взаимодействие лекарств друг с другом в организме и не учитывая многих, даже неожиданных и еще не выявленных сторон их фармакодинамики, лучше воздержаться от риска комбинирования лекарств. Даже в случае полной метаболической и фармакологической совместимости лекарственных препаратов, комбинации их в начале лечения рационально вводить в малых (пороговых) дозах, а затем лишь, в случае надобности, можно увеличить их до средних доз.

При комбинированном введении нескольких лекарств, каждое из которых приближается к максимальным дозам, может произойти развитие максимального эффекта с последующим переходом в противоположное нежелательное состояние.

При многих заболеваниях активность ферментов, разрушающих лекарственные вещества, снижается. Поэтому чувствительность организма к ним, а равно и к токсическим веществам отчетливо увеличивается. Заболевания печени, в особенности дистрофические и воспалительные, сопровождаются торможением синтеза ферментов, что приводит к замедлению обезвреживания лекарственных средств. В связи с этим при болезнях печени назначение средних доз лекарства может создать в крови токсическую концентрацию.

При заболеваниях почек выделение лекарственных веществ уменьшается.

Функциональная недостаточность печени и почек обуславливает кумуляцию лекарственных средств в крови и тканях, что благоприятствует развитию относительной передозировки и возникновению вследствие этого отрицательных реакций. Учитывая эти закономерности, врач может достигнуть желаемого лечебного эффекта у таких больных назначением малых доз лекарственных средств. При этом у больных в крови будет достаточная терапевтическая концентрация, подобная той, которая наблюдается у больных со здоровой печенью и почками, но принимавших обычные средние дозы лекарств.

В отличие от временной недостаточности ферментов, связанной с возрастом (у детей и стариков) или вызванной заболеваниями и интоксикациями, существует постоянная наследственная недостаточность ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Такое состояние получило название ферментопатии.

При отсутствии в организме ферментов, разрушающих лекарственные вещества, наступают два вида явлений: 1) резкое повышение чувствительности к лекарству; 2) извращение реактивности организма на лекарство, т. е. появление отрицательной реакции. Такие явления были известны под названием идиосинкразии.

Идиосинкразия характерна для самых разнообразных лекарств и многих веществ, содержащихся в пище, воде, воздухе. Она представляет собой один из вариантов индивидуальной несовместимости вполне здорового человека с каким-либо лекарственным веществом или сходным с ним

в химическом строении веществом из данной или других химических групп. Например, возникающая несовместимость со стрептоцидом распространяется также на несовместимость организма с любым сульфаниламидом, а также на родственный в химической структуре новокаин и другие производные парааминобензойной кислоты и наоборот.

В случае идиосинкразии к лекарственным веществам у одного из членов семьи желательно обратиться в медицинскую генетическую консультацию для выяснения вероятности возникновения ее у прямых потомков с целью предотвращения введения им данной группы лекарственных средств и близких к ним в химическом отношении групп лекарств.

Повышенная чувствительность к лекарственным веществам и извращенная реактивность организма на них может быть приобретенной и возникнуть в процессе курсового или многократного прерывистого приема лекарственных средств. Такие нежелательные реакции на лекарственные вещества называют аллергическими. Самые разнообразные по химической структуре и фармакодинамике вещества вызывают похожие симптомы. В легких случаях лекарственной аллергии доминирует крапивница, воспалительные реакции слизистых оболочек, боль в суставах, ухудшение самочувствия с появлением головной боли и дискомфортом пищеварительной системы.

Тяжелые реакции лекарственной аллергии протекают по типу сывороточной болезни или анафилактического шока. Поэтому они получили название — лекарственный анафилактический шок, в картине которого преобладают спазмы гладкой мускулатуры бронхов, сопровождающиеся загрудинными болями и удушьем. Возникающие при этом расстройства сосудистой и сердечной деятельности могут вызвать потерю сознания, падение артериального давления. В некоторых случаях лекарственный анафилактический шок в ближайшие 30—60 мин может закончиться смертельным исходом.

Лекарственные аллергические реакции разных степеней тяжести имеют иммунный механизм, в основе которого лежит реакция антиген + антитело. Вакцины и сыворотки являются полными антигенами, остальные лекарственные вещества могут быть гаптенами, т. е. неполными антигенами. Лекарственные вещества, которые с помощью ковалентных связей образуют с белками крови и клеток прочные комплексы, выполняют в организме роль антигенов. На та-

кой комплексный антиген (лекарственное вещество + белок) в плазматических клетках через 7—13 дней от начала введения лекарственного вещества образуются антитела. Поэтому аллергические реакции могут возникать с 7-го дня приема лекарственных средств. Если лекарства впервые применялись менее 7 дней, то антитела еще не успели образоваться и аллергическая реакция не могла обнаружиться. Между тем весь механизм «запоминания» антигена иммунocomпонентными клетками лимфоидной системы и выработки антител плазматическими клетками включается, а произведенные в последующем антитела циркулируют в крови или адсорбируются на мембранах соединительной ткани, разделяющих кровеносные капилляры и клетки тканей. Последующий (после нескольких недель, месяцев и даже лет) прием этого лекарственного средства или других средств из этой же химической группы вызывает аллергические реакции сразу после приема лекарства. Первые в жизни приемы пенициллина, продолжающиеся в течение 5—6 дней, не вызывали аллергических реакций, а по прошествии недель или даже 10 лет введение пенициллина может вызвать тяжелый шок, заканчивающийся иногда смертью. Наиболее часто аллергические реакции вызывают антибиотики и другие антимикробные и цитостатические средства.

Реакции лекарственной аллергии средних степеней тяжести и идиосинкразии могут иметь сходную симптоматику. Дифференциальным признаком между ними является срок возникновения реакции и наличие антител. Аллергия возникает при повторных назначениях лекарственных средств и наличии антител, а при идиосинкразии уже первое в жизни введение лекарственного средства вызывает необычную реакцию в организме при отсутствии антител. Профилактика лекарственной аллергии начинается с соби- рания анамнеза в отношении переносимости лекарственных средств. При наличии в анамнезе отрицательных реакций на данное лекарственное средство его не вводят и также не вводят лекарственные вещества данной химической группы и даже других химических групп, но содержащих в молекуле аналогичные основные структурные единицы. Последний вопрос врачу решить очень трудно и ему следует прибегать к консультации провизора-клинициста. Например, при возникновении аллергических реакций на новокаин они возникают на введение любого сульфаниламидного препарата, а также на введение фенаcetина. Аллергические реакции к широкому кругу этих различных в фармакологическом от-

ношении лекарственных групп соединений возникают в связи с тем, что в процессе их метаболизма образуются сходные хинонимины, которые, соединяясь с белком, образуют сходные антигены, и в ответ на них организм производит общие для них антитела. Аллергия, возникшая к любому природному препарату пенициллина, будет распространяться и на полусинтетические препараты пенициллина, так как ответственными за возникновение антигена являются продукты их метаболизма — пенициллиновые кислоты, входящие в структуру любого из препаратов пенициллина.

Вторым методом выяснения лекарственной непереносимости является проведение различных проб. При этом достаточно введение очень малых доз лекарственных препаратов. Обычно наиболее простой прием состоит в том, что человеку дают небольшую часть порошка, таблетки или 2—3 капли раствора под язык. Всасывание веществ со слизистой оболочки рта происходит быстро, и если к нему имелись в крови антитела, то реакции отрицательного характера возникают в течение ближайших 15—20—30 мин. Нередко применяют кожные пробы с небольшим количеством препарата. Подобные пробы позволяют лишь примерно в 50% обнаружить лекарственную аллергию. Если лекарственный препарат вводят в вену, то всегда проводят пробу на индивидуальную совместимость организма с ним. Для этого вначале вводят 0,1—0,2 мл препарата, затем делают перерыв на 1 мин. При появлении непредвиденных реакций введение прекращают, а в случае отсутствия их продолжают вводить препарат со скоростью 1 мл в 1 мин (для несилюдействующих веществ можно скорость введения увеличить до 2—4 мл в 1 мин). Результаты проведения проб на совместимость организма с лекарственным препаратом записывают в истории болезни или амбулаторной карте больного. Индивидуальная несовместимость больного даже может быть с внутривенно вводимым раствором глюкозы или хлорида натрия. В этом случае какие-то неизвестные примеси являются антигенами.

Профилактика отрицательного влияния лекарственных средств на плод сводится к максимальному воздержанию от их приема в первые четыре месяца беременности и возможному ограничению лекарств в последующем.

В патогенезе аллергических реакций участвуют гистамин, серотонин, низкомолекулярные пептиды, называемые кининами (брадикинин), и другие активные вещества. Они образуются вследствие реакции антиген + антитело и вызы-

вают расширение капилляров, отек ткани, спазм гладкомышечных органов, что сопровождается падением артериального давления, ухудшением функции органов, нарушением микроциркуляции и обмена веществ через сосудистые стенки, базальные и плазматические мембраны.

Обязательным условием лечения лекарственной аллергии является отмена лекарственного препарата и прекращение поступления его в кровь. В случае подкожного и внутримышечного введения препарата накладывают жгут выше места инъекции. В связи с этим теперь стремятся внутримышечно вводить препараты первый раз в нижнюю треть бедра, а не в ягодицу, дабы в случае возникновения лекарственного шока можно было бы наложить жгут выше места инъекции.

В качестве средств патогенетической терапии вводят любой из антигистаминных препаратов, адреномиметические вещества (норадреналин или адреналин, затем эфедрин), кофеин, при спазме бронхов — эуфиллин. В легких случаях их назначают внутрь, в тяжелых случаях их вводят внутримышечно или в вену, а также применяют ампульный раствор глюкокортикоидного препарата — преднизолона гидрохлорида, или гидрокортизона, или другого растворимого глюкокортикоида. При тяжелых аллергических реакциях дополнительно к патогенетическим средствам применяют кислород и различные симпатомиметические средства.

Краткое изложение некоторых практических проблем современной фармакотерапии невольно наводит на размышления о необходимости дальнейшей разработки общих закономерностей фармакологии и фармакотерапии. Несомненное значение в повышении эффективности фармакотерапии имеют правильно поставленный диагноз болезни, индивидуальный выбор лекарственного средства, дозы, лекарственной формы, а также схемы и условий его применения. Эту сложную задачу наиболее успешно можно разрешить при тесном контакте врачей с клиническими фармакологами и клиническими фармацевтами.

Приложение 1

ЗНАЧЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ pH ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ПРЕПАРАТОВ В ВОДНОЙ СРЕДЕ (ТЕМПЕРАТУРА 20° С)

Наименование вещества или препарата	Концентрация в процентах											
	На- сыщ.	50	25,0	20,0	10,0	5,0	3,0	2,0	1,0	0,5	0,25	0,1
Акрихин										5,15		
Амидопирин				8,4	8,2	8,05	8,0	8,0				
Аммиака раствор									11,0			
Аммония бромид									5,0			
» хлорид									5,0			
Анальгин		7,55	7,35									
Антипирин				7,0	6,65	6,5		6,3				
Апоморфина гидрохлорид									4,6			5,14
Атропина сульфат									5,1			5,1
Барбамил					9,55			9,3	9,2	9,1		
Барбитал	5,05											
Барбитал-натрий						10,5		10,35	10,25	10,09		
Вода известковая	13											
Гексаметиленetetрамин					8,14		8,2	8,5	8,8			
Гоматропина гидробромид									6,13			6,4
Дибазол								3,4	3,9	4,26		
Димедрол									5,3		5,3	
Железа сульфат II									5,7			
Изониазид									6,5			
Инфуз валерианы из		—	5,0		5,6							
6,0—100,0												
Калия бромид				6,0	6,0	6,0		5,92	5,85	5,84		

Наименование вещества или препарата	Концентрация в процентах											
	На- сыщ.	50	25,0	20,0	10,0	5,0	3,0	2,0	1,0	0,5	0,25	0,1
Калия йодид					5,74	5,7		5,7	5,7	5,7		
» карбонат									11,5			
» хлорид				6,0	5,95	5,86		5,86	5,86	5,86		
Кальция глюконат						6,95		6,8	6,75	6,7		
» хлорид		5,54			6,45	6,6						
Капли нашатырно-ан- исовые									10,3			
Квасцы									4,0			
Кислота аскорбиновая						2,68		2,81	2,97	3,12		
Кислота ацетилсалицило- вая	2,43											
Кислота бензойная	2,95											
» борная							4,6		5,5	5,92		
» винная									2,0			
» лимонная									2,0			
» молочная									2,5			
» никотиновая								3,48	3,6	3,75		
» салициловая	2,23											
» уксусная									3,0			
» фосфорная									1,5			
» хлористоводо- родная									1,0			
Кодеин									9,54	9,54		8,7
Кодеина фосфат									4,84	5,21		5,21
Кокаина гидрохлорид									5,05			5,4
Кофеин-бензоат натрия						6,86	6,8	6,72	6,65	6,56		
Магния сульфат				5,45	5,45	5,73		5,7	5,7	5,73		
Морфина гидрохлорид									5,1			5,73

Настойка боярышника	5,5								
» валерианы	5,25-5,9								
» ландыша	5,3-5,8								
Натрия ацетат						9,0			
» бензоат	6,7	6,6	6,5	6,5	6,44	6,38	6,36		
» бромид		6,3	6,3		6,4	6,45	6,5		
» гидрокарбонат			9,0	8,9	8,9	8,8	8,75		
» нитрит						6,7			
» салицилат		6,4	6,25		6,1	6,0	6,0		
» сульфат		6,0	6,0		6,0	6,0	6,0		
» тетраборат			9,23		9,28	9,2	9,18		9,16
» тиосульфат	9,25	9,25							
» фосфат				8,45	8,45	8,38			
» цитрат		5,26	5,26		5,31	5,37	5,4		
Новокаинна гидрохлорид	5,5	5,82	6,0		6,13	6,38	6,6	6,73	
Норсульфазол-натрий		10,5	10,2		9,7	9,5	9,1		
Папаверина гидрохлорид					3,36	3,93	4,4		
Пахикарпина гидройодид				7,42			6,66		6,35
Пилокарпина гидрохлорид						4,0			
Платифиллина битартрат						3,73			3,88
Прозерин						5,5	5,5		5,5
Резорцин		5,8	6,0		6,0	6,23	6,4		
Рибофлавин								7,5	
Ртуті дихлорид						4,5			
Сальсолидина гидрохлорид							5,27		5,8
Сальсолина гидрохлорид					6,0	6,24	6,56		
Сироп вишневый 10,0—100,0	4,2								

Наименование вещества или препарата	Концентрация в процентах											
	На- сыщ.	50	25,0	20,0	10,0	5,0	3,0	2,0	1,0	0,5	0,25	0,1
Сироп малины 10,0— 100,0	3,6											
Спазмолитин (дифацил)						4,9		6,05	3,89			4,8
Стрептоцид растворимый						9,3			6,42	6,7		
Сульфатиазол натрия			9,8		9,02	8,65		7,8	7,7			
Сульфацил натрия					11,83	11,7		11,5	11,3	11,18		
Темисал												
Теобромин	6,94											
Теофиллин								5,85	6,00	6,25		
Тиамин-бромид						3,25		3,45	3,62	3,8		
Тиамин-хлорид									2,8			
Тиокол						7,7			7,6			
Фенилбарбитал натрия									8,5			
Фенобарбитал-натрия									9,5			
Физостигмина салицилат									5,65			5,51
Хинина гидрохлорид								6,0	6,17	6,26		
Хинина дигидрохлорид									3,35			3,7
Хинина сульфат												5,86
Цинка сульфат									4,0			
Эвипан натрия									10,5			
Экстракт боярышника	5,9											
Экстракт омелы	6,1											
Этазол	6,6											
Этакридин									6,03			6,03
Этилморфина гидрохло- рид							5,51		5,06			
Этилендиамин									10,0			
Эуфиллин								9,5	9,55			
Эфедрина гидрохлорид					5,4	5,3			5,3			

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В., Бельский М. Л. Учебник фармакологии. Л., «Медгиз», 1954.
- Антибиотики. Л., 1970. Авт.: П. Н. Кашкин, А. М. Безбородов, Н. П. Елинов, В. А. Цыганов.
- Архангелова С. К. вопросу об адсорбции алкалоидов углем и каолином.— «Вестн. фармации», 1930, № 8, с. 21.
- Асланянц Ж. К. Сравнительная антиаритмическая активность хинидина, индерала и гексакаина, а также их двойных и тройных комбинаций. Дисс. канд. М., 1973.
- Асланянц Ж. К., Кудрин А. Н. Сравнительная оценка антиаритмической активности хинидина, индерала, гексакаина и их двойных и тройных комбинаций при экспериментальной строфантиновой и аконитиновой аритмиях.— «Кардиология», 1974, № 1, с. 98—103.
- Белова О. И. (ред.) Затруднительные случаи приготовления лекарств. М., 1970.
- Белова О. И., Литвиненко Т. Н. Изготовление жидких лекарств, содержащих осарсол.— «Фармация», 1974, № 6, с. 81—83.
- Бенинг К. В. Несовместимые лекарственные вещества и нерациональные рецептурные формы. Казань, 1925.
- Бондаренко А. И. О случаях несовместимости лекарственных сочетаний в рецептуре, встречающихся в аптеках Белоруссии.— «Здравоохран. Белоруссии», 1971, № 6, стр. 58—63.
- Брейтман М. Л. Неразумные рецепторы и несовместимые лекарственные вещества. Л., 1924.
- Вайсман Г. А., Прокопович Н. Н. Несовместимые сочетания ингредиентов в лекарственных формах. Киев, 1963.
- Вельде А. А. Несовместимость лекарственных веществ и нерациональные смеси. Казань, 1936.
- Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.
- Гайек Г. Несовместимость лекарственных средств. Спб, 1909.
- Голубев А. А. и др. Количественная токсикология. Л., «Медицина», 1973.
- Государственная фармакопея СССР. Изд. X. М., 1968.
- Гурвич З. Г. Нерациональные и затруднительные рецепты. М., 1960.
- Денисов М. Д. Влияние концентрации водородных ионов на стойкость инъекционных растворов сульфата атропина, бромгидрата скополамина и хлоргидрата кокаина.— «Фармацев. журн.», 1967, № 4, с. 74—77.
- Закусов В. В. Фармакология. М., «Медицина», 1966.
- Карпенко Г. А., Туркевич Н. М. Антагонизм лекарственных веществ и их несовместимые сочетания. Киев, 1958.

- Козьмин В. Д.* Явления несовместимости в лекарствах, содержащих соединения щелочных металлов.— «Ученые записки Пятигорского фармацевтического института». Пятигорск, 1957, т. 2, стр. 345.
- Козьмин В. Д.* Явления несовместимости в лекарствах с алкалоидами.— «Ученые записки Пятигорского фармацевтического института». Пятигорск, 1959, т. 3, стр. 175.
- Козьмин В. Д.* Явления несовместимости в лекарствах, содержащих кислоты.— «Ученые записки Пятигорского фармацевтического института». Пятигорск, 1959, т. 4, с. 165.
- Козьмин В. Д.* Материалы по изучению отсыревающих и расплавляющихся смесей порошков.— Материалы 2-й Всесоюзной конференции фармацевтов. М., Медгиз, 1961, с. 131.
- Кудрин А. Н.* О рациональном составлении лекарственных комбинированных комбинаций.— В кн.: Материалы 17-й научной конференции Рязанского мед. института им. акад. И. П. Павлова. Рязань, 1956, стр. 24—37.
- Кудрин А. Н.* Общие фармакологические принципы составления комбинированных препаратов.— Материалы 1-го Всероссийского съезда фармацевтов. М., 1964, стр. 267—270.
- Кудрин А. Н.* О комбинированном применении лекарственных веществ гипотензивного и сосудорасширяющего действия.— «Клин. мед.», 1964, № 17, стр. 131—136.
- Кудрин А. Н.* Триггерные процессы в осуществлении деятельности сердца.— Материалы симпозиума I ММИ им. И. М. Сеченова. М., 1969, стр. 11.
- Кудрин А. Н.* Об отрицательном действии лекарственных средств.— «Акуш. и гин.», 1971, № 3, стр. 7—11.
- Кудрин А. Н.* Лекарство не только лечит... М., Изд. «Знание», 1971.
- Кудрин А. Н.* Обоснование применения аналептической смеси для восстановления дыхания при асфиксии новорожденных.— «Акуш. и гин.», 1975, № 6, с. 47—51.
- Кудрин А. Н.* Проблемы фармации, связанные с изучением судьбы лекарственных веществ в организме.— «Фармация», 1975, № 5, с. 10—15.
- Кудрин А. Н., Давыдова О. Н.* Рациональные способы энтерального введения лекарственных средств.— «Фармация», 1975, № 5, с. 59—65.
- Кудрин А. Н., Давыдова О. Н.* Влияние пищи на усвоение организмом лекарственных препаратов и их фармадинамику.— «Клин. мед.», 1975, № 1, с. 13—17.
- Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т.* Применение математических методов в медицине и фармакологии. Изд. ИММИ им. И. М. Сеченова. М., 1964.
- Кудрин А. Н., Пономарева Г. Д.* Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., «Медицина», 1967.
- Кучинскас Ю. К., Василюскас Б. И., Кемпинскас В. В.* Побочное действие лекарств. М., 1972.
- Лаврецкий И. Г.* Взаимодействие лекарств и лекарственные осложнения. ВНИИМИ.— В кн.: Побочное действие лекарственных средств. Вып. 4 М., 1974, с. 3—80.
- Лазарев Н. В.* Комбинированное действие лекарств.— В кн.: Руководство по фармакологии. Т. I. Л., «Медгиз», 1961, с. 105—109.
- Лазарев Н. В.* Общие основы промышленной токсикологии. М.-Л., 1938, Лекарственная болезнь. София, 1973.

- Максимович Л. Б. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Киев, 1974.
- Машковский Ш. Д. Методические предпосылки к количественной оценке комбинированного эффекта физиологически активных веществ.— «Мед. паразитол», 1943, № 3, с. 30—42.
- Машковский М. Д. Прогресс фармакологии и трудности фармакотерапии.— «Тер. арх.», 1975, т. 47, № 5, с. 45—52.
- Миндес И. Несовместимые лекарственные средства и неразумные рецепты. Спб., 1913.
- Минкин Г. М. Нерациональные и затруднительные рецепты. М., 1939.
- Моисеев С. Г. Некоторые вопросы взаимодействия лекарств, назначаемых при сердечной недостаточности и сердечных аритмиях (к проблеме антагонизма и синергизма лекарств).— «Кардиология», 1973, № 12, с. 126—129.
- Муравьев И. А. Об ошибках в прописывании рецептов и нерациональных прописях, встречающихся в рецептуре аптек Ставропольского края. Информационное письмо № 33. Пятигорск, 1955, с. 6—8.
- Муравьев И. А. Технология лекарств. М., 1971.
- Муравьев И. А., Назарова В. Г. О возможности таблетирования лекарственных веществ, образующих несовместимые сочетания.— Материалы 2-го Всероссийского съезда фармацевтов. Саратов, 1969, с. 126—129.
- Несовместимость лекарственных веществ в глазных каплях.— «Фармация», 1974, № 2, с. 84—90. Авт.: Ю. И. Зеликсон, В. М. Иванова, Н. И. Никульшина, А. М. Филькин.
- Николаев М. П. Учебник фармакологии. М., Медгиз, 1948.
- Першин Г. Н., Гвоздева Е. И. Учебник фармакологии. М., «Медицина», 1967.
- Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект. София, «Медицина и физкультура», 1974, с. 347.
- Печеный М. И. Некоторые несовместимые лекарственные смеси с димедролом и со спазмолитином.— «Фармацевт. журн.», 1962, с. 5—33.
- Позднякова В. Т., Бокшан Е. В. Изучение совместимости гидрокодона фосфата с щелочнореагирующими препаратами в жидких лекарственных формах.— «Фармация», 1972, № 4, с. 28—30.
- Рябухина О. А. Исследование совместимости некоторых алкалоидов в лекарственных смесях.— «Фармацев. журн.», 1961, № 4, с. 24.
- Савельев Н. А. Несовместимость лекарственных веществ между собою. Юрьев, 1904.
- Савицкий Н. Н. Фармакодинамика сердечных гликозидов. М., 1974.
- Сергеев П. В., Чернобровкина Т. В. Распределение и метаболизм этанола и барбитуратов в организме при их сочетанном применении.— «Фармакол. и токсикол.», 1975, № 6, с. 737—746.
- Сало В. М. (сост.) Фармацевтические несовместимости. М., 1965.
- Сало В. М. (сост.) Таблица фармацевтических несовместимостей. М., «Медицина», 1973.
- Северова Е. Я. Неспецифические реакции больных на лекарства (лекарственная болезнь). М., 1973.
- Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М., 1974.
- Фармацевтический мануал. М., 1949.
- Филькин А. М. Совместимость ингредиентов в эмульсионных мазях.— «Фармация», 1967, № 2, с. 94—96.

- Химия антибиотиков. М., 1961. Авт.: М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, М. Н. Колосов, Л. Л. Бергельсон, В. К. Антонов.
- Чернух А. М., Александров П. Н. О тератогенном действии химических (лекарственных) веществ. М., «Медицина», 1969.
- Шадурский К. С. Фармакология как основа терапии. Минск, 1959.
- Шадурский К. С. Комбинированное действие лекарств.— В кн.: Т. Ю. Ильюченко и др. Фармакология. Минск, 1963, с. 32—41.
- Шерман С. И. Разбор несовместимых и неразумных рецептов с приложением рецептурных формул и таблиц несовместимостей. Казань, 1927.
- Шубин С. Ф. Учебное руководство по технологии лекарственных форм. Л., 1948.
- Ясиновский М. А. Салицилаты. М., «Медицина», 1975, с. 231.
- Adams H., Richard. Acute adverse effects on antibiotics.— «J. Am. Vet. Med. Ass.», v. 166, N 10, p. 983—987.
- Альберт А. (Albert A.) Избирательная токсичность. М., «Мир», 1971.
- Arnaudov G. Terminologia medica polagiotta. София, «Медицина и физкультура», 1969.
- Bürgi E. Die Arzneikombinationen. Berlin, 1938.
- Boman G. Decreased serum concentrations of rifampicin when given with PASK orally.— In: International Symposium on drug interactions. Milan, 1974.
- Brodie P. e. a. Problems of administering drugs by continuous infusion.— «Brit. med. J.», 1974, v. 1, N 2, p. 383—385.
- Cooper Peter. Poisoning by drugs and chemicals, plants and animals: an index of toxic effects and their treatment. 3rd ed. London, Lloyd-Luke (Med. Books), 1974, 252 p.
- Dennis V. P. The biochemistry of foreign compounds. London, 1967.
- Dobrescu D. Incompatibilitati farmacodinamice. Bucuresti, 1971.
- Flouvat B. e. a. Incompatibilities of antibiotics administered by venous.— «Therapie», 1974, v. 29, N 3, p. 337—356.
- (Gale E. P. e. a.) Гэйл Э. и др. Молекулярные основы действия антибиотиков. Пер. с англ. М., «Мир», 1975.
- Goris A., Liot A. Incompatibilités pharmaceutiques. Paris, 1939, III ed.
- Hansten P. H. Drug interactions, 1971.
- Hansten Philip D. Drug interactions. Lea and Febiger. Philadelphia, 1973, p. 431.
- (Harris H.) Харрис Г. Основы биохимической генетики человека. М., «Мир», 1973.
- Hayes Arthur H. Jr. Role of the clinical pharmacologist in teaching therapeutics.— «J. Clin. Pharmacol.», 1975 v. 15, N 4, Part 1, p. 213—220.
- (Hirsz J.) Хирш Жан. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ. Пер. с франц. М., «Медицина», 1975.
- Hussar D. A. Drug interactions.— «Am. J. Pharm.», 1973, v. 145, N 3, p. 65—115.
- Iaspersen H. P. Beiträge zum Studium pharmazeutischer Inkompatibilitäten mit besonderer Berücksichtigung der synthetischen Stickstoffbasen. Juris-Verlag—Zürich, 1963.
- Ionescu-Stoian P., Stancin N. Incompatibilitati farmaceutice. Principii teoretice si practice.— «Farmacia» (RPR), 1959, v. 3, p. 249.
- Kabins S. A. Interactions among antibiotics and other drugs.— «J.A.M.A.», 1972, v. 219, p. 206—212.

- Kalow W.* Genes Controlling Drug Actions in Man.—«Pharmacology and the future of Man», 1973, v. 3, p. 2—16.
- Kennon L.* Use of models in determining chemical pharmaceutical stability.—«J. Pharmacol. Sci.», 1964, v. 7, p. 815.
- Kronde A.* Present understanding of the interaction of drugs and food drug absorption.—«Canad. med. ass. J.», 1970 v. 103, p. 360—364.
- Lemoine J. M.* Tableau general des associations medicamenteuses facheuses.—«Conours med.», 1974, v. 96, N. 44, p. 6506—6510.
- Loewe S.* Die quantitativen Problems der Pharmakologie.—«Ergebn. Physiol.», 1928, Bd 27, S. 47—187.
- Macek T. I.* Stability problems with some vitamins in pharmaceuticals.—«Am. J. Pharmacy», 1960, v. 12, p. 433.
- Magotra M. L.* Drug interactions in paediatrics.—«Indian. J. Pediatr.», 1974, v. 41 (317), p. 214—217.
- Martin E. W.* Lethal drug interactions.—«Texas. Med.», 1973, v. 61, N 1, p. 39—55.
- Melmon K. L.* Preventable drug reactions. Causes and cures.—«New Engl. J. Med.», 1971, N 284, p. 1361—1368.
- Miller R. R.* Clinically important drug interactions.—«J. Maine. Med. Ass.», 1975, v. 66, N 1, p. 18—25.
- Modrzejewski F.* Nierdognosci recepturowe. Warszawa, 1964.
- Morel G.* Les incompatibilites des antibiotiques injectables.—«J. Med. de Strasbourg», 1973, v. 3, N 4, p. 359—367.
- Negwer M.* Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonima. Berlin, 1971, v. 1, 2.
- Nies A. S.* Drug interactions.—«Med. Clin. North. Am.», 1974, v. 58, N 5, p. 965—975.
- O'Reilly R. A.* Drug interactions involving oral anticoagulants.—«Cardiovasc. Clin.», 1974, v. 6, N 2, p. 23—41.
- Raisfeld J. H.* Clinical pharmacology of drug interactions.—«Annual review of medicine», 1973, v. 24, p. 385—418.
- Partington H., Waterhouse C. E.*—«Pharmacy and Pharmacol.», 1953, v. 10, p. 715.
- Pierpaoli P. G.* Drug therapy and diet.—«Drug intelligence and clinical pharmacy», 1972, v. 6, p. 88—99.
- Pipe-Molferstan M. W.* Dangers of Tomato juice.—«New Engl. J. Med.», 1971, v. 284, p. 1105.
- Poggio C.* Incompatibilita fisiche e chimiche dit medicamenti nella pratica e farmaceutica. Milano, 1973.
- Rowe W. S.* Some of the clinically more important side effects of drug Therapy. Part 1.—«Med. J. Aust.», 1975, p. 14, 449—451.
- Prescott L. F.* Clinically important Drug interactions.—«Drugs», 1973, v. 5, N 1—5, p. 161—186.
- Ruddiman E. A., Nichols A. B.* Incompatibilites in prescriptions. New York, 1936, 6 ed.
- Schumacher G. E.* Therapeutics in the education of clinical pharmacists.—«J. Clin. Pharmacol.», 1975, v. 15, N 4, Part 1, p. 241—245.
- Stanciu N., Ionescu-Stoian P., Opari A.* Nore de curs pentru incompatibilitati farmaceutice. Bucuresti, 1958.
- Stephenson Th.* Incompatibility in prescriptions. Edinburg, 1925.
- Titus Elwood O.* Characterization of pharmacological receptors. Naynyn—Sehmideberg's Arch. Pharmacol.», 1975, v. 288, N 2—3, s. 269—281.
- Trandafilov T.* Despre unele particularitati teoretice ale incompatibilitatilor farmaceutice.—«Farmacia» (RPR), 1959, v. 3, p. 257.

- Vessell E. S.* Advances in pharmacogenetics.—«*Progr. Med. Genet.*», 1973, v. 9, p. 291—367.
- Viars P., Seebacher J.* Les interferences medicamenteuses. Risques therapeutiques et incompatibilites, Paris, 1973, p. 120—127, 253—254.
- Villey R.* Nephrotoxicite des antibiotiques.—«*J. med. Caen*», 1975, v. 10, N 2, p. 101—105.
- Weck A. L.* Criticla evolution of diagnostic methods in drug allergy.—«*Allergology*» (Amsterdam), 1972, p. 23—29.
- Yesair D. W., Bullock F. J., Soffey J. J.* The pharmacodynamics of drug interaction.—«*Drug. metabol. rev.*», v. 2, N 1, 2, p. 35—70.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть первая	
НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВ- ЛЕННАЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ. И. А. Муравь- ев, В. Д. Козьмин	5
Глава 1. Нерастворимость лекарственных препаратов и условия, ухудшающие их растворимость	5
Глава 2. Коагуляция коллоидных растворов и растворов высокомо- лекулярных соединений. Расслоение эмульсий	10
Глава 3. Отсыревание и расплавление сложных порошков	16
Глава 4. Адсорбционные явления в лекарствах	22
Часть вторая	
НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБУСЛОВ- ЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ. И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин	29
Глава 5. Образование в лекарствах осадков	30
Образование осадков алкалоидов и азотистых оснований	30
Осадки оснований алкалоидов	33
Осадки солей алкалоидов и азотистых оснований	39
Осадки, образовавшиеся в результате взаимодействия алкалоидов с галогенами и их соединениями	44
Осадки танатов алкалоидов и азотистых оснований	49
Образование осадков в лекарствах с сер- дечными гликозидами	54
Образование осадков производных барбитуровой кисло- ты и сульфаниламидных препаратов	58
Образование осадков соединений тяжелых металлов	65
Образование осадков соединений щелочноземельных металлов	72
Образование осадков под влиянием кислот	77
Глава 6. Изменение цвета лекарства	82
Глава 7. Изменение запаха лекарства и выделение газов	86
Глава 8. Изменения, протекающие без видимых внешних прояв- лений	92

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. А. Н. Кудрин	103
Глава 9. Общие понятия	103
Глава 10. Судьба лекарственных веществ в организме	111
Метаболизм лекарственных веществ в организме	115
Взаимодействие лекарственных веществ с пищей и пищеварительными соками	121
Влияние пищи и пищеварения на всасывание лекарственных веществ	123
Фармакодинамическое взаимодействие фармакологи- чески активных составных частей пищи с лекар- ственными веществами	127
Антагонизм лекарственных средств по отношению к питательным веществам	129
Глава 11. Роль фармакогенетики в изучении метаболической несов- местимости лекарственных средств	132
Генетически обусловленная индивидуальная несовмести- мость организма с лекарственными средствами	136
Приобретенная индивидуальная несовместимость орга- низма с лекарственными средствами	145
Реакции организма на повторные введения лекар- ственных средств	149
Глава 12. Комбинированное действие лекарственных средств	153
Глава 13. Антагонизм и синергизм антимикробных средств	161
Глава 14. Антагонизм и синергизм других фармакотерапевтических средств	171
Глава 15. Основы индивидуального дозирования лекарственных средств	206
Глава 16. Некоторые основы индивидуальной фармакотерапии	216
Приложение 1	229
Литература	233

*Муравьев Иван Алексеевич, Козьмин Виталий Дмитриевич,
Кудрин Александр Николаевич*

*** Несовместимость лекарственных веществ**

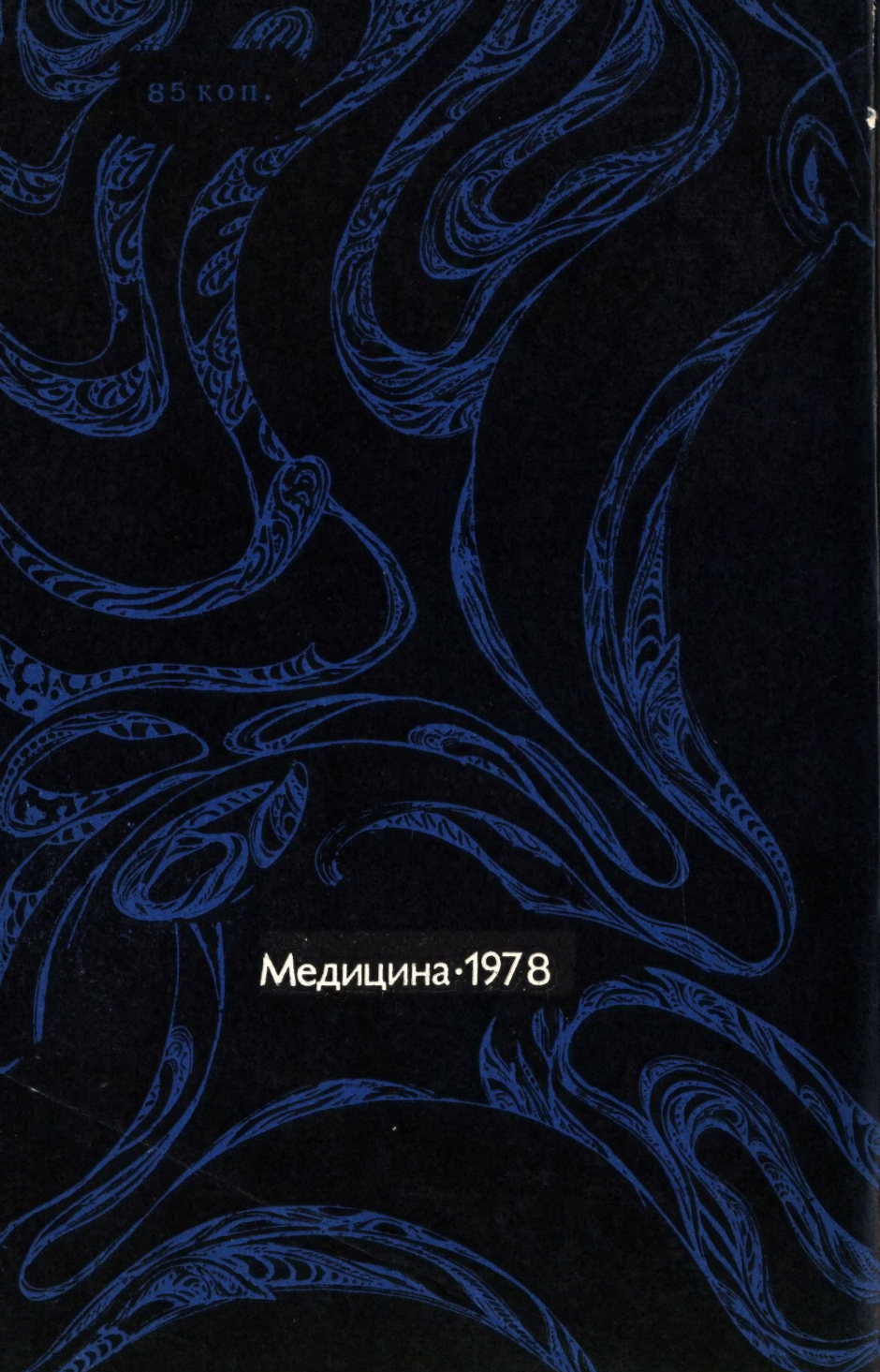
Редактор И. С. Ажгихин

Художественный редактор Н. А. Гурова. Корректор С. Р. Даничева

Техн. редактор Н. И. Людковская. Обложка художника И. М. Ивановой

Сдано в набор 11/IV 1977 г. Подписано к печати 30/XI 1977 г. Формат бума-
ги 84×108¹/₃₂. печ. л. 7,50 (условных 12,6 л.) 14,31 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 60 000 экз. Т-17282. МН-79. Вена 85 коп.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Типография издательства «Волгоградская правда», г. Волгоград,
Привокзальная площадь, Дом печати.

The background of the entire page is a black cover with intricate, flowing blue line art. The lines form complex, organic shapes that resemble stylized waves, smoke, or perhaps anatomical structures like veins or muscles. These patterns are dense and cover the entire surface, creating a textured, almost marbled effect.

85 коп.

Медицина·1978

